

**KORRELATION VON LIQUORBEFUNDEN
UND KLINISCHEN DATEN BEI PATIENTEN MIT
MULTIPLER SKLEROSE**

BIRGIT SOMMER

1984

Aus der Neurologischen Klinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. A. Schrader

KORRELATION VON LIQUORBEFUNDEN
UND KLINISCHEN DATEN BEI PATIENTEN
MIT MULTIPLER SKLEROSE

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

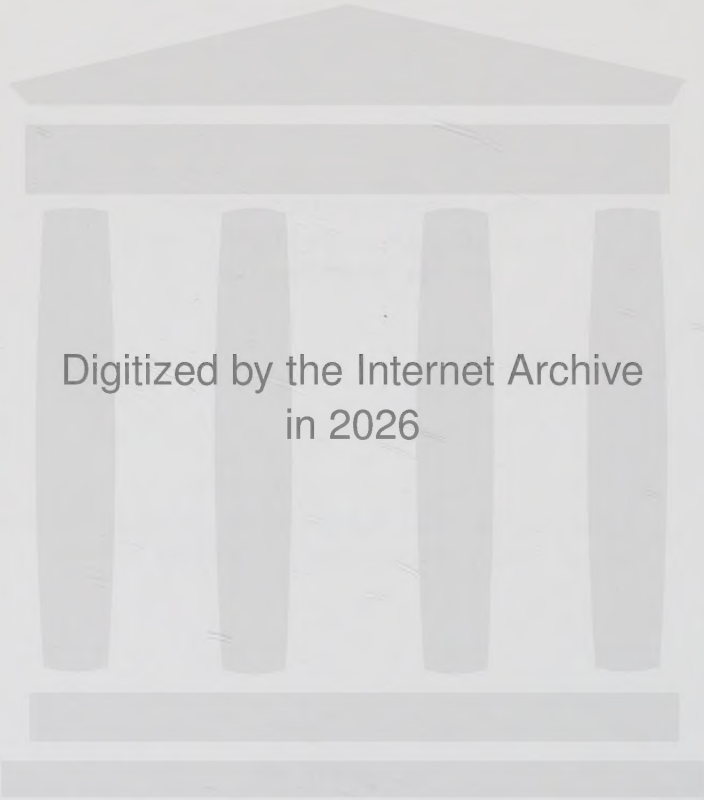
BIRGIT SOMMER

aus

MÜNCHEN

im Jahre

1984



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. A. Schrader

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 19.12.1985

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. EINLEITUNG	1
2. METHODE	3
2.1 Wann ist eine Lumbalpunktion indiziert	3
2.2 Methoden der Liquoruntersuchung	4
2.3 Patientenauswahl	5
2.4 Datenerhebung	6
2.5 Klinische Kriterien zur Diagnose der MS	7
2.6 Speicherung und Auswertung der Daten	11
2.7 Ziel der Arbeit	11
3. BEURTEILUNG DER ERFASSTEN PARAMETER	12
3.1 Daten der Patienten und ihre Einteilung	12
3.2 Befunde der Liquor- und Serumuntersuchung	13
3.3 Beurteilung der Schrankenstörung und der autochthonen Gammaglobulin-Produktion	14
3.4 Methodische Hilfsmittel	17
3.4.1 t-Test für unabhängige Stichproben	17
3.4.2 Varianzenanalyse	17
3.4.3 Chi-Quadrat-Test	17
4. THEORIE	21
4.1 Immunglobulin G und MS	21
4.2 Albumin als Indikator für die Blut-Liquor-schranke	23
4.3 Beurteilung der BBB und der autochthonen IgG-Produktion	27
4.4 Die oligoklonalen Bande	35
4.5 Theorien zum Antikörper-Charakter	39
4.6 Gesamteiweiß und Elektrophorese	42
5. ERGEBNISSE	49
5.1 Verteilung der Patienten nach Diagnosegruppe, Geschlecht und Alter	49
5.2 Verteilung bezüglich Erkrankungsalter und -dauer	53

5.3	Gesamteiweiß	57
5.3.1	GE und Verteilung nach Geschlecht, Alter, Dauer und Verlaufsform	57
5.3.2	GE und Elektrophorese im Liquor	62
5.3.3	GE und IgG im Liquor	73
5.3.4	GE und Zellen im Liquor	73
5.4	Albumin	76
5.4.1	Verteilung nach Geschlecht, Alter, Dauer und Verlaufsform	76
5.4.2	Albumin und Gammaglobulin im Liquor	77
5.4.3	Albumin und autochthone Gammaglobulinproduktion	77
5.5	Gammaglobulin	80
5.5.1	Verteilung nach Geschlecht, Alter, Verlaufsform und Dauer	80
5.5.2	Gammaglobuline und Liquorelektrophorese	82
5.6	Autochthone Gammaglobulinproduktion	85
5.7	Relatives Immunglobulin G:IgG/GE und IgG/Albumin	92
5.8	Störung der Blut-Liquor-Schranke	93
5.9	Auftretungshäufigkeit der untersuchten Symptomgruppen in den verschiedenen Diagnosegruppen	99
5.10	Liquorprofil und erster Schub bei MS	102
6.	DISKUSSION	105
7.	ZUSAMMENFASSUNG	111
8.	BEGRIFFSERLÄUTERUNGEN	112
9.	LITERATURVERZEICHNIS	113

1. EINLEITUNG

Als QUINCKE im Jahre 1891 die Lumbalpunktion einföhrte, leitete er damit eine bedeutsame Entwicklung in der Erforschung der Zusammensetzung und Pathophysiologie des Liquors ein. 1913 erweiterten WEGEFORTH, AYER, ESSICK und ANTON die M6glichkeiten der Liquorgewinnung durch Anwendung der Subokzipitalpunktion.

Die Liquordiagnostik, die fortan einen raschen Aufschwung erfuhr, wurde erheblich bereichert durch ein von TISELIUS (1937) entwickeltes Verfahren zur Trennung von Serum-Eiwei6k6rpern mittels der Elektrophorese, welches HESSELVIK (1939) erfolgreich f6r die Untersuchung des Liquors anwandte.

Dies war ein erheblicher Beitrag in der Geschichte der Neurologie - denn die Untersuchung des Liquors ist bis heute eine der grundlegenden Untersuchungen in der Diagnosestellung neurologischer Krankheitsbilder geblieben; denken wir an entz6ndliche Prozesse im ZNS, an die Identifizierung bakterieller und viraler Ursachen, an degenerative und neoplastische Vorgänge, bei denen die Liquoruntersuchung als ergānzendes oder fundamentales Mittel dient.

Schon bald nach der Einföhrung der Lumbalpunktion wurde eine erh6hte Konzentration an Gesamteiwei6 in Liquor als Indikator neurologischer Erkrankungen erkannt. Zunāchst verwandte man qualitative Methoden, die jedoch seit der Einföhrung der quantitativen Methoden an Bedeutung verloren haben.

Ein gewaltiger Fortschritt gelang, als KABAT et al (1942) mit der von HESSELVIK eingeföhrten TISELIUS-Elektrophorese selektiv erh6hte Gammaglobuline bei Patienten mit Multipler Sklerose beobachtete. Ben6tigte man zunāchst noch betrāchtliche Mengen an CSF (100-150 ml), so sollten 10 Jahre spāter Methoden zur Konzentrierung des Liquors eingeföhrte werden, welche jedoch einen negativen Einflu6 sowohl auf die struk-

turelle Intaktheit der Proteine als auch auf deren Mobilität nehmen. 1964 gelang LOWENTHAL eine Erweiterung der semi-quantitativen Methode anhand der Liquores verschiedener Patienten mit Multipler Sklerose.

Die Entwicklung der verschiedenen Techniken zur Fraktionierung der Liquorproteine reicht von der Elektrophorese mittels Papier, Zelluloseacetat, Agar, Agarose, Polyacrylamid über die Immunelektrophorese, die Elektroimmunodiffusion und die verschiedenen Techniken des Radioimmunassay bis zur Isoelektrischen Fokussierung.

Die Erkenntnisse, die man zuerst über Größe, Gewicht und die elektrische Ladung bestimmter Moleküle erhielt, weiteten sich stetig aus; so ergaben sich wertvolle Informationen in der Bewertung der γ -Globuline, einer heterogenen Gruppe von Proteinen, welche häufig Veränderungen bei MS und vielen anderen entzündlichen Erkrankungen des ZNS zeigen. Dem Immunglobulin G, welches unter physiologischen Bedingungen einen Anteil von 95 - 99% der γ -Globulinfraction im Liquor darstellt, kommt dabei eine besondere Bedeutung für die Diagnosestellung der MS zu, wie wir noch sehen werden.

Eine weitere Entwicklung in der Untersuchung der Gammaglobuline gelang durch die Darstellung qualitativer Veränderungen, der oligoklonalen Banden, die sich als diskretes Muster in dieser Fraktion zeigen und möglicherweise eine Antwort der Immunglobuline bei gewissen pathologischen Veränderungen darstellen, so in einem hohen Prozentsatz bei der Multiplen Sklerose.

So wertvoll das Liquorprofil auch für den Kliniker bei der Diagnosestellung der Einteilung der Multiplen Sklerose sein mag, so kann es vom chemischen und neuropathologischen Standpunkt aus nur als eine mögliche Antwort auf eine bislang nicht ausreichend geklärte Kausalität gesehen werden. In der folgenden Arbeit möchten wir die Ergebnisse einiger Zusammenhänge labordiagnostischer Liquorbefunde mit klinischen Laboruntersuchungen und der klinischen Symptomatik der MS darstellen.

2. METHODE

2.1 Wann ist eine Liquorpunktion indiziert?

Die Entnahme des Liquors erfolgt vorzugsweise mittels Lumbalpunktion und wird in der Neurologischen Klinik Großhadern bei allen Patienten mit dem Verdacht auf eine Affektion im Bereich des Zentralnervensystems durchgeführt. Untersucht wird nun die Zahl der roten und weißen Blutkörperchen, das Gesamteiweiß und eine Elektrophorese zur Differenzierung der Proteine.

Die Indikation zur Lumbalpunktion ergibt sich neben der Frage nach entzündlichen Ursachen ferner bei der Suche nach neoplastischen und auch degenerativen Prozessen und somit ihrem Ausschluß bzw. ihrer Aufklärung.

Auch wenn ein für die MS typisches, aber nicht pathognomonisches Liquorprofil bekannt ist, welches am Beginn der Erkrankung aus einer leichten bis mittelgradigen Pleozytose, einem normal bis leicht erhöhten Gesamteiweiß und einer noch fehlenden IgG-Erhöhung besteht, so bleibt die Liquoranalyse bei der MS eine Hilfsuntersuchung in der Hinsicht, daß die Diagnose nie allein aus dem Liquor gestellt werden kann, denn eine klinische Vermutungsdiagnose kann nur gesichert werden durch die synoptische Betrachtung der Liquorbefunde und der klinischen Symptome.

Dennoch ist die Lumbalpunktion auch bei einer solchermaßen bereits gesicherten Multiplen Sklerose von wesentlicher differentialdiagnostischer Bedeutung; zum einen, um zusätzlich bestehende oder sich entwickelnde Prozesse zu erkennen oder auszuschließen, zum anderen, um Information zu erhalten über die Verlaufsform der Krankheit, Veränderungen, die das Erkrankungsalter, das Lebensalter und die Dauer betreffen, um so eventuell zu einer Zuordnung der Befunde zu gelangen,

die sowohl bei der Erforschung der Ursachen als auch der Prognosestellung von Bedeutung sein könnten. Nicht zuletzt können wir mit der Gewinnung von Liquor an denjenigen Teil des ZNS gelangen, der am leichtesten zu erreichen ist.

2.2 Methoden der Liquoruntersuchung

Alle in unserer Arbeit verwendeten Liquores wurden durch Lumbalpunktion gewonnen.

Das Institut für Klinische Chemie im Klinikum Großhadern ermittelt die Zellzahl im Liquor mit der Fuchs-Rosenthal'schen Zählkammer; die quantitative Bestimmung des Gesamteiweißes wird nach der Mikro-Biuret-Methode durchgeführt, die Liquorelektrophorese erfolgt mit der Cellulose-Acetatfolien-Technik, wofür der Liquor erst durch ein zeitaufwendiges Verfahren konzentriert werden muß - daher erfolgt die Eiweißtrennung meist erst am Tag nach der Punktion. Die Proteinfärbung wurde mit Amidoschwarz angefertigt. Die Bestimmung der Immunglobuline im Liquor erfolgte mittels der Laser-Nephelometrie.

2.3 Patientenauswahl

Für unsere Untersuchung wählten wir aus dem Krankengut der Jahre 1977-1983 der Neurologischen Klinik Großhadern diejenigen Patienten aus, bei denen dem Arzt-Kurzbrief bei der Entlassung entweder die Diagnose "Multiple Sklerose" zu entnehmen war oder der Verdacht auf MS geäußert wurde oder die Diagnose "MS" nicht ausgeschlossen werden konnte.

Von jedem dieser Patienten nahmen wir einen Liquor- und einen Serumbefund, welche möglichst am gleichen Tag gewonnen waren, in unserer Arbeit auf. Wichtig war uns dabei, daß wir nur solche Liquores und Sera auswählten, die vom Tag der Aufnahme oder nur kurz danach stammten, da wir so eine Verfälschung unserer Ergebnisse durch eine stattfindende Behandlung - z.B. eine intrathekale Gabe von Corticosteroiden - vermieden. Ferner schlossen wir aus unserer Untersuchung solche Patienten aus, mit 1.) stark unvollständigen Daten, 2.) Liquores, die eine durch die Punktion entstandene Blutbeimengung zeigten und 3.) gleichzeitig bestehender allgemeiner oder auf das ZNS beschränkter Infektion. Lagen bei einem Patienten mehrere Liquor- und Serumuntersuchungen vor und fielen diese in einen Zeitraum, in dem sicher keine Behandlung stattgefunden hatte, so wählten wir diejenigen Liquor- und Serum-Proben von nahe beieinander liegenden Zeitpunkten, bei denen die meisten Daten vorlagen, allerdings jeweils unter der Voraussetzung, daß sich im Vergleich zur vorherigen Punktion keine Reizpleozytose entwickelt hatte. Auf diese Art und Weise erfaßten wir insgesamt 210 Patienten.

2.4 Datenerhebung

Ausgewählt und ausgewertet wurden die Krankenakten des Ärztlichen Zentralarchivs im Klinikum Großhadern. Bei den nach obigen Kriterien ausgesuchten Patienten erhoben wir folgende Daten:

- Alter in Jahren
- Geschlecht
- Erkrankungsalter und -dauer in Jahren
- Verlaufsform: "Schub" oder "chronisch-progredient"
- Zellzahl im Liquor
- Differentialzellbild im Liquor
- Gesamteiweiß im Liquor und dessen Elektrophorese
- IgG im Liquor (55 Fälle)
- Gesamteiweiß im Serum und Elektrophorese,

wobei wir darauf achteten, daß die Entnahmezeitpunkte für die Proben aus Liquor und Serum nicht mehr als 1 Tag auseinanderlagen.

Ferner erfaßten wir folgende Symptomgruppen:

- Spastik und Pyramidenbahnzeichen
- zerebelle Symptome, u.a. Ataxie und Dysdiadochokinese
- Extrapyramidale Zeichen
- Nystagmus
- Nachweis einer Retrobulbärneuritis (frische und abgelaufene)
- Ausfälle im Bereich der Hirnnerven
- vegetative Störungen, u.a. Blasen- und Mastdarmfunktion
- sensible Störungen wie Dys-,Hypo-, Hyperparästhesien etc.
- Störungen und Ausfälle peripherer Nerven.

Es ist offensichtlich, daß die Einteilung dieser Symptomgruppen ein relativ grobes Schema darstellt, da u.a. die Ausprägung der einzelnen Symptome keine Berücksichtigung finden konnte. War ein Symptom als zweifelhaft oder ausdrücklich sehr schwach ausgeprägt angegeben, so werteten wir dieses als "nicht vorhanden".

Zur Zusammenstellung der Symptomgruppen bedienten wir uns der Befunderhebung des aufnehmenden Arztes, die wir meistens durch den abschließenden Arztbrief ergänzten.

Ein wesentliches und letztes Merkmal unserer Untersuchung war die Feststellung, ob die

- Diagnose "MS" als sicher, wahrscheinlich oder möglich erachtet wurde.

Im folgenden möchte ich einige Bemerkungen zur Auswahl der Kriterien, die wir für diese Einteilung verwendeten, machen.

2.5 Klinische Kriterien zur Diagnose der MS

Auch wenn die Untersuchungen des Liquors große Fortschritte und bedeutende Ergebnisse aufweisen, so ist die Diagnose "MS" immer noch zum großen Teil eine klinische, oft eine per exclusionem, die im wesentlichen von der Erfahrung und dem Wissen des jeweiligen Arztes abhängt.

Um aus der Kombination von ausführlicher Anamneseerhebung, detaillierter klinischer Untersuchung und den Zusatzuntersuchungen ein gewisses standardisiertes Verfahren zu entwickeln, welches die Verständigung verschiedener Autoren untereinander erleichtert, haben einige von ihnen definiert, welche Kriterien die Diagnose MS bestimmen.

Stand bis vor kurzem die klinische Symptomatik im Vordergrund, so hat gerade in letzter Zeit die Labordiagnostik eine zunehmend bedeutsamere Stellung in der Diagnosebestim-

mung der MS bekommen. (POSER, 1983)

Die häufigsten und bekanntesten Kriterien sind wohl die von SCHUMACHER et al aus dem Jahre 1965 geworden. Auch wenn sich die Aufteilung in "klinisch sicher", "wahrscheinlich" und "möglich" in der Praxis durchaus bewährt hat, so ist sie doch im Laufe der Jahre verschiedenen Änderungen unterworfen worden.

Nach SCHUMACHER gilt die Diagnose als "klinisch sicher", wenn 1.) objektiv nachweisbare Symptome bestehen, 2.) Anamnese oder Untersuchung diese Ausfälle in mindestens zwei verschiedenen Teilen des ZNS lokalisieren, 3.) die Ausfälle in erster Linie auf Schädigungen der weißen Substanz beruhen; bei stärkerem Befall der grauen Substanz im Bereich des Hirnstamms oder des Rückenmarks und des peripheren Nervensystems wurden die Patienten nicht in die Studie einbezogen, 4.) zwei oder mehr Krankheitsschübe nachweisbar sind, die mindestens einen Monat voneinander getrennt sind und 24 Stunden anhielten, oder eine langsame oder schrittweise Verschlechterung von Symptomen über mindestens sechs Monate vorliegt, 5.) das Alter nicht unter 10 und nicht über 50 Jahren liegt und schließlich 6.) keine andere Erklärung für diesen Krankheitsprozeß gefunden werden kann.

McDONALD (1977) forderte zusätzlich eine Mindesterkrankungsdauer von einem Jahr, um so eine größere Sicherheit bei der Diagnosestellung zu erhalten - ein Kriterium, welches vielfach Zustimmung fand.

Abgelehnt wurde allerdings die Einschränkung des Erkrankungsalters: KURTZKE (1970) und POSER (1980) halten sie für zu restriktiv, denn die Literatur beschreibt auch Fälle von MS bei Kindern (ALLISON und MILLAR, 1954; POSKANZER, SCHAPIRA und MILLER, 1963; McALPINE, 1972).

KURTZKE meint, daß von den verbleibenden fünf Kriterien vier ausreichen zur Sicherung der Diagnose seien.

McALPINE definiert eine sichere MS-Diagnose folgendermaßen:
1.) Eine sicher abgelaufene Retobulbärneuritis oder ein Zeitraum mit anderen für MS typischen Symptomen, die zur Verbesserung oder Verschlechterung neigen, im Lauf der Jahre von Rückfällen begleitet werden, bei gleichzeitiger Anwesenheit von pyramidalen Symptomen oder anderen Läsionen des ZNS. Oder: 2.) Eine chronisch sich verschlechternde Paraplegie mit Rückfällen, mit Symptomen von Hirnstamm, Kleinhirn und Sehnerv.

Die neuesten Kriterien von G. POSER orientieren sich wieder mehr an denen von SCHUMACHER: Mindestens zwei nachgewiesene Schübe, sowie die Lokalisation an zwei verschiedenen Orten des ZNS werden gefordert. Allerdings warnt er, anamnestischen Daten allzuviel Bedeutung beizumessen, es sei denn, sie sind verlässlich nachprüfbar. Er gibt ferner den Hinweis, daß dabei Fehlbeobachtung oder Fehlinterpretation, eine Neurose oder gar ein Münchhausen-Syndrom nie völlig auszuschließen sind, doch ließe sich dies durch den Nachweis einer an anderer Stelle bestehenden Läsion mittels technischer Hilfsmittel erreichen, so zum Beispiel die Objektivierung einer abgelaufenen RBN durch pathologische visuell evozierte Potentiale, Feststellung disseminierter Herde im ZNS durch CT oder NMR etc.

Als "wahrscheinlich" bezeichnet SCHUMACHER eine MS, wenn von seinen Kriterien der sicheren MS eines nicht zutrifft. Allerdings stellt diese Eingrenzung ein sehr starres Schema dar, welches mit einigen Schwierigkeiten behaftet sein kann. McALPINE bezeichnet eine MS als wahrscheinlich, wenn 1.) bei einem schubartig auftretendem Krankheitsbild Symptome für multiple Läsionen im ZNS zu finden sind und wenn eine zufriedenstellende Remission erfolgt. Ferner fordert er eine Tendenz zur Variabilität der Symptome, oder wenn 2.) ein oder mehrere Anfälle von akuter RBN vorliegen, die von pyramidalen oder anderen Symptomen in schwacher Ausprägung begleitet oder gefolgt werden.

McDONALD's Spektrum reicht von "sehr wahrscheinlich" bis zu "eher wahrscheinlich" - es ist offensichtlich, daß diese Unterteilung schwierig anwendbar für die klinische Praxis ist.

Wir faßten diese Vorschläge so zusammen, daß im Vergleich zu den "sicheren" SCHUMACHER-Kriterien, ein Schub oder ein Herd weggelassen darf. Bei chronisch-progredientem Verlauf ist der Nachweis eines Schubs nicht mehr erforderlich, sofern eine MS nicht anderweitig auszuschließen ist.

Als "möglich" definiert McALPINE eine MS, wenn entweder 1.) eine Anamnese ähnlich der bei MS wahrscheinlich ist, jedoch mit für MS ungewöhnlichen oder geringen Symptomen oder 2.) eine progressive Paraplegie im jüngeren Erwachsenenalter, deren Genese nicht eruierbar ist. Hier ist nun - wie bereits erwähnt - die Erfahrung des Untersuchers von ausschlaggebender Bedeutung, ebenso wie der Einsatz technischer Hilfsmittel wie CT, Angiographie, Myelographie, etc.

Anhand der beschriebenen Vorschläge und Richtlinien zur Einteilung der Multiplen Sklerose und anhand der uns zur Verfügung stehenden Daten entschieden wir uns für folgende Richtlinien:

- **SICHERE MS:** Nachweis von mindestens zwei Schüben und mindestens zwei Herden in verschiedenen Teilen des ZNS, deren Folge "typische" MS-Zeichen sind, oder chronischer Verlauf nach der Definition von McALPINE.
- **WAHRSCHEINLICHE MS:** Wegfall eines Schubs oder eines Herdes im Vergleich zur "sicher"-Definition, oder chronischer Verlauf unter 6 Monaten Dauer.

- MÖGLICHE MS: Unklares neurologisches Krankheitsbild mit Ausfällen im ZNS-Bereich, wobei eine MS nicht ausgeschlossen werden kann.

Wie bereits erwähnt und später ausführlicher behandelt, haben G. POSER et al erst im Jahre 1983 eine laborgestützte MS-Diagnose eingeführt, deren Pfeiler vor allem der Nachweis von oligoklonalen Banden in der Gammafraktion im Liquor und der einer autochtonen IgG-Synthese im ZNS sind. Dennoch kann man auf die klinische Diagnostik in keinem Falle verzichten.

2.6 Speicherung und Auswertung der Daten

Die nach oben beschriebenen Kriterien gewonnenen Daten wurden in eine Datei des Computers des Rechenzentrums im Klinikum Großhadern eingespeichert; wie erwähnt, wurde jeder Patient nur einmal erfaßt und dann mit einer laufenden Nummer versehen.

Ein statistisches Programm, BMDP genannt, diente uns zur Auswertung der Daten. Es wurde nach medizinischen Gesichtspunkten erstellt und konnte für unsere Zwecke ausgerichtet werden. Manche Berechnungen, zum Beispiel prozentuale Häufigkeitsverteilungen, führten wir mittels eines Taschenrechners durch.

2.7 Ziel der Arbeit

Die Arbeit soll zeigen, daß biochemische Liquorbefunde Faktoren unterworfen sind, die nicht nur in dem Krankheitsgeschehen per se ihre Ursache haben, sondern auch gesetzmäßigen, natürlichen Schwankungen gehorchen, welche Einfluß auf die Beurteilung des Untersuchungsergebnisses nehmen.

3. BEURTEILUNG DER ERFASSTEN PARAMETER

3.1 Daten der Patienten und ihre Einteilung

- 3.1.1 Entscheidend für die Festlegung der Altersangaben war der Zeitpunkt der Lumbalpunktion; daraufhin erfolgte eine Einteilung in folgende Gruppen:
 < 20 , $20 - 29$, $30 - 39$, $40 - 49$ und ≥ 50 Jahre.
- 3.1.2 Die Geschlechtsverteilung wurde disjunkt und erschöpfend verschlüsselt: 1 = weiblich und 2 = männlich.
- 3.1.3 Für die Diagnosegruppen wurden die in 2.5 beschriebenen Kriterien gewählt, die wir mit 3 = sichere, 2 = wahrscheinliche und 1 = mögliche Diagnose benannten.
- 3.1.4 Für das Erkrankungsalter gilt derjenige Zeitpunkt, zu dem erstmals das Auftreten von Symptomen bemerkt wurde, ferner führte ich folgende Gruppeneinteilung durch:
 < 20 , $20 - 29$, $30 - 39$, $40 - 49$, ≥ 50 Jahre.
- 3.1.5 Mit der Erkrankungsdauer wird der Zeitraum vom Auftreten der ersten Symptome bis zur Durchführung der von uns betrachteten Liquorpunktate beschrieben, also nicht die Überlebenszeit ("duration to death"). Mittels dieser Einteilung erfolgten dann Korrelationen zwischen Alter, Geschlecht und Diagnosegruppe der Patienten.

3.2 Befunde der Liquor- und Serumuntersuchung

In dieser Arbeit steht uns weder ein während der Untersuchung parallel getestetes Normalkollektiv zur Verfügung, um somit Normalbereiche und Normalabweichungen festzulegen, noch konnten Kontrollgruppen nach der "matched pairs"-Technik gebildet werden. Ethische Gründe und ein gewisses Risiko, welches jede Liquorpunktion in sich birgt, setzen hier Schranken. So orientierten wir uns an den vom Labor des Klinikums Großhadern angegebenen Normbereichen und -abweichungen und bildeten anhand dieser Anhaltspunkte Gruppen mit der Einteilung "Erniedrigung - Normalbereich - Erhöhung". Computertechnische Hilfsmittel übernahmen die Einordnung und die Berechnung sowohl der absoluten als auch der relativen Verteilung innerhalb der gewählten Gruppen.

Mit einer Erhöhung der Zellzahl im Liquor ist meist das Vorliegen eines entzündlichen Vorgangs gegeben; eine Pleozytose kann bekanntlich sogar als klassisches Zeichen für diesen gewertet werden.

Die Differentialzytologie ist Ausdruck von Verschiebungen der Verhältnisse der einzelnen Zellarten zueinander und läßt neben Unterscheidungen zwischen chronischen und akuten Prozessen auch Rückschlüsse auf die Ätiologie, beispielsweise bei neoplastischen Vorgängen, zu.

Die Interpretation der Elektrophorese sowohl im Liquor als auch im Serum muß sehr differenziert betrachtet werden. Sie dient heute weniger zur Stellung einer Diagnose als vielmehr zur Unterscheidung bestimmter Vorgänge, Verläufe und Verteilungen einer Krankheit, so daß man von einem "disease type" (McALPINE, 1972) der jeweiligen Elektrophorese spricht.

Wie noch ausgeführt wird, sind es gerade die Veränderungen im Gammaglobulin-Bereich, denen man eine gewisse Spezifität zusprechen kann, wobei hierbei unbedingt eine gemeinsame Betrachtung der Werte im Liquor und Serum erfolgen sollte.

und auch deren Verhältnis zu anderen Parametern, wie z.B. dem Gesamteiweiß, berücksichtigt werden muß. Während eine relative Erhöhung dieser Fraktion bekannter Weise als Indikator entzündlicher Prozesse dient, so weist das Auftreten oligoklonaler Bande bei gewissen Krankheiten (bes. der MS, aber auch der Neurolues, der subakuten sklerosierenden Pannenzephalitis, der chronischen Meningitis, der Sarkoidose und dem Guillain-Barré-Syndrom) erst in neuester Zeit auf diese hin, wobei betont werden muß, daß die "Oligoklonalen" bei der Diagnosestellung der MS keinen krankheitsspezifischen Parameter darstellen, sondern vielmehr erst durch die synoptische Betrachtung des Immunglobulin G und seinem Vorkommen in Liquor und Serum, des relativen Gammaglobulinanteils, und des Gehalts an Gesamteiweiß eine hohe diagnostische Bedeutung erhalten.

Durch den Vergleich und die Bildung von Quotienten zwischen Liquor und Serumeiweißwerten läßt sich das Vorhandensein einer Störung der Blut-Liquorschranke oder/und einer autochtonen Proteinproduktion im ZNS aufdecken, wie wir anschließend sehen werden.

3.3 Beurteilung der Schrankenstörung und der autochtonen Gammaglobulin-Produktion

Von dem im Liquor enthaltenen und bekanntlich extrazerebral synthetisiertem Albumin (siehe 4.2) läßt sich mit Sicherheit sagen, daß es ausschließlich durch eine geschädigte Blut-Hirn-Schranke dorthin gelangt sein muß. Somit haben wir im Verhältnis zwischen den Absolutwerten von Albumin in Liquor und Serum einen sehr guten Maßstab zur Bewertung der Schrankenfunktion. Wir wählten den Ausdruck

$$BBB = \frac{Alb(L)}{Alb(S)}$$

zur Untersuchung dieser Variablen, wobei die Albuminwerte in

Absolutwerten (g/dl im Serum und mg/dl im Liquor) angegeben sind, die wir aus den Relativzahlen und dem Gesamteiweiß errechneten. Zu beachten ist, daß durch unsere Umrechnung von Relativ- in Absolutwerten ein gewisser Fehler entsteht, dessen Größe später diskutiert werden soll. Je größer der Wert dieses Quotienten ist, desto durchlässiger ist die Schranke. FELGENHAUER setzt den kritischen Schwellenwert bei 7,4 an.

In der vorliegenden Arbeit untersuchte ich dann, wie sich die Mittelwerte der verschiedenen Variablen bei einer intakten BBB 2 ($< 7,4$) und einer gestörten BBB 2 ($> 7,4$) verhalten, wobei ich mich der in 3.4 beschriebenen methodischen Hilfsmittel bei der Signifikanzuntersuchung bediente.

Doch um die Frage nach der autochthonen γ -Globulin-Bildung zu beantworten, ergibt sich die Notwendigkeit, zu berechnen, wieviel Gammaglobulin die BBB passiert und durch Subtraktion vom CSF-Gammaglobulin die de novo Synthese zu erhalten. Dies setzt Kenntnisse über die Schrankenfunktion und die Werte der Serum- und der Liquor-Gammaglobuline voraus.

Als Basis für das Vorliegen einer Schrankenstörung verwenden wir den beschriebenen Albuminquotienten und setzen diesen ins Verhältnis zum Gammaglobulin in Serum und Liquor. Ein Korrekturfaktor soll die anteilmäßigen Unterschiede zwischen den beiden Kompartimenten ausgleichen. Die Formel lautet:

$$I_a = \frac{\gamma\text{-Glob. (L)} \cdot \text{Alb (S)}}{\gamma\text{-Glob. (S)} \cdot \text{Alb (L)} \cdot 0,75}$$

Die Werte sind in % des Gesamteiweißes angegeben. Fehlermöglichkeiten sind zu berücksichtigen, und zwar durch 1.) die Umrechnung von Relativ- auf Absolutwerte, 2.) die Ungenauigkeit des Korrekturfaktors 0,75, 3.) die Möglichkeit der isolierten Vermehrung von bestimmten γ -Globulin-Anteilen im Liquor (z.B. IgG, IgM) und schließlich 4.) die Abnahme der Selektivität bei Zunahme der Schrankenstörung.

Zum Nachweis gewisser vorliegender Trends soll jedoch die genannte Formel genügen.

Ferner wurde der Quotient $CSF - \beta / \gamma$ gebildet, der am eindrücklichsten bei den entzündlichen Erkrankungen des zentralnervösen Parenchyms pathologische Ergebnisse liefert, u.a. auch der Multiplen Sklerose; hier zeigen sich abnorme Werte in 50-70% der Fälle; schließlich setzten wir das Liquor-IgG einerseits zu Albumin, andererseits zum Gesamteiweiß des CSF ins Verhältnis und untersuchten, ob die Mittelwerte dieser Quotienten signifikante Unterschiede zeigen bei den männlichen und weiblichen Patienten, den verschiedenen Gruppen bzgl. Lebensalter und Erkrankungsdauer und den Verlaufsformen "Schub" und "chronisch-progredient". Nach diesen Kriterien verglichen wir auch die anderen Variablen; zum einen bedienten wir uns hierbei der Mittelwerte, zum anderen der Einteilung "erniedrigt - normal - erhöht".

Die Auswertung dieser Ergebnisse erfolgte mit verschiedenen statistischen Testverfahren, die ich im folgenden kurz darstellen möchte.

3.4 Methodische Hilfsmittel

3.4.1 t-Test für unabhängige Stichproben

Dieser dient als parametrischer Signifikanztest für Unterschiede zwischen den Mittelwerten zweier unabhängiger Stichprobenverteilungen. Für kleine und mittlere Stichproben muß statt der Normalverteilung die t-Verteilung herangezogen werden. Die Anzahl der Freiheitsgrade beträgt in diesem Fall $f = n_1 + n_2 - 2$; das Signifikanzniveau beträgt 5% ($p \leq 0,05$).

Bei Anwendung des t-Tests müssen die Varianzen in den beiden Grundgesamtheiten gleich sein; bedient man sich also dieses Tests, so muß man zuvor prüfen, ob ein Unterschied der Stichprobenvarianzen noch als zufällig angesehen werden kann, oder ob er signifikant - das heißt auf unterschiedliche Parameter zurückzuführen - ist.

3.4.2 Varianzanalyse

Darunter versteht man eine Gruppe statistischer Signifikanztests zur Prüfung von Mittelwertunterschieden einer abhängigen Variablen, die auf der Wirkung einer oder mehrerer unabhängiger Variablen beruhen.

Die Anwendung setzt Intervallvariablen, Normalverteilung der Population und Homogenität der Gruppenvarianzen voraus. Die Voraussetzung der Homogenität der Varianzen wurde mit dem LEVENE-Test geprüft.

3.4.3 Chi-Quadrat-Test

Dieser dient als methodisches Hilfsmittel bei der Signifikanzprüfung der Abweichung einer beobachteten (empirischen) von einer erwarteten (theoretischen) Häufigkeitsverteilung.

Bei Patienten der Gruppen "MS sicher" "MS wahrscheinlich" und "MS möglich" wurden bestimmte Symptome untersucht und mit Hilfe des χ^2 -Tests auf ihre Auftretungshäufigkeit statistisch überprüft.

Die Mehrfeldertafel gestaltet sich folgendermaßen:

n_{11}	n_{12}	n_1
n_{21}	n_{22}	n_2
n_{31}	n_{32}	n_3
$\hat{n}_1$	$\hat{n}_2$	N

Tab. 1 Mehrfeldertafel zum χ^2 -Test

n_{11}	Zahl der nicht vorhandenen Symptome der Gruppe "MS möglich"
n_{12}	Zahl der vorhandenen Symptome der Gruppe "MS möglich"
n_{21}	Zahl der nicht vorhandenen Symptome der Gruppe "MS wahrscheinlich"
n_{22}	Zahl der vorhandenen Symptome der Gruppe "MS wahrscheinlich"
n_{31}	Zahl der nicht vorhandenen Symptome der Gruppe "MS sicher"
n_{32}	Zahl der vorhandenen Symptome der Gruppe "MS sicher"
n_1	Zeilensumme der "MS möglich"-Patienten
n_2	Zeilensumme der "MS-wahrscheinlich"-Patienten
n_3	Zeilensumme der "MS sicher"-Diagnose
$\hat{n}_1$	Spaltensumme der nicht vorhandenen Symptome
$\hat{n}_2$	Spaltensumme der vorhandenen Symptome
N	Anzahl der untersuchten Patienten

Ist die so errechnete Prüfgröße χ^2 größer als der kritische Wert χ^2_{α} , so ist mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 0,05$ erwiesen, daß die Auftretungshäufigkeit des jeweils untersuchten Symptoms innerhalb der Gruppe "MS sicher" gegenüber den beiden anderen Gruppen signifikant erhöht ist.

B = beobachtete Häufigkeit n_{ij} ($i = 1 \dots k$; $j = 1 \dots l$)

E = Erwartungswert

k gibt die Anzahl der Zeilen an

l bezeichnet die Anzahl der Spalten

Für die Prüfgröße gilt:

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^k \sum_{j=1}^l \frac{(B_{ij} - E_{ij})^2}{E_{ij}}$$

Die Zahl der Freiheitsgrade ist

$$FG = (\text{Anzahl der Zeilen} - 1) \cdot (\text{Anzahl der Spalten} - 1)$$

$$FG = (k-1) \cdot (l-1)$$

bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 5\%$.

Außerdem verwendete ich den Chi-Quadrat-Test bei der Fragestellung, ob die Blut-Hirnschranken-Funktion mit signifikanter Häufigkeit bei bestimmten Symptomen gestört ist.

n_{11}	n_{12}	n_1
n_{21}	n_{22}	n_2
$\hat{n}_1$	$\hat{n}_2$	N

Tab. 2 Vierfeldertafel zum Chi-Quadrat-Test

n_{11}	Zahl der nicht vorhandenen Symptome der intakten BBB
n_{12}	Zahl der vorhandenen Symptome der intakten BBB
n_{21}	Zahl der nicht vorhandenen Symptome der gestörten BBB
n_{22}	Zahl der vorhandenen Symptome der gestörten BBB
n_1	Zeilensumme der nicht gestörten BBB
n_2	Zeilensumme der gestörten BBB
$\hat{n}_1$	Spaltensumme der nicht vorhandenen Symptome
$\hat{n}_2$	Spaltensumme der vorhandenen Symptome
N	Anzahl der untersuchten Patienten

Ist die errechnete Prüfgröße χ^2 größer als der kritische Wert χ^2_{α} , so ist bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 0,05$ das Testergebnis signifikant.

Ebenso wurde der Chi-Quadrat-Test verwendet, um zu überprüfen, ob eine Abhängigkeit besteht zwischen einer autochthonen Gammaglobulinproduktion und einer bestimmten Konzentration der Gammafraktion einerseits und der Auftretenshäufigkeit der untersuchten Symptome andererseits.

4. THEORIE

4.1 Immunglobulin G und MS

Zunächst möchte ich mit der Darstellung der Immunglobuline beginnen, da sie eine hohe diagnostische Bedeutung aufweisen, bei verschiedenen Konstellationen recht typisch ansteigen oder abfallen und somit auch in prognostischer Hinsicht wegweisend sein können. Bei mehr als 90% der Patienten mit gesicherter MS findet sich eine IgG-Synthese innerhalb der Blut-Hirn-Schranke, die in einem mehr oder weniger starken Ausmaß meist für den Rest des Lebens dieser Patienten bestehen bleibt.

Mit der Herkunft dieses Immunglobulins beschäftigen sich Beiträge von KABAT (1942), LOWENTHAL (1964), WIEME (1965), LATERRE (1965), LUMSDEN (1965b), DAVSON (1967).

Mittels unterschiedlicher Verfahren (Vergleich von IgG in Liquor und Serum, Austausch von radioaktiv markiertem IgG und Albumin zwischen Serum und CSF, Immunelektrophorese und quantitative immunochemische Bestimmung von IgG und Albumin im ZNS-Gewebe) ergab sich eine überwältigende mehrheitliche Auffassung vom ZNS als immunologischem Gewebe, welches Immunglobulin G bei der Multiplen Sklerose synthetisieren kann. Eben diese Erhöhung der IgG-Werte gilt als eines der hervorstechendsten Merkmale des Liquorprofils bei der MS. Um allerdings die IgG-Werte und ihre Erhöhung zuverlässig einschätzen zu können, muß man außer der autochthonen Produktion zwei weitere Ursachen für eine Erhöhung in Betracht ziehen:

- 1.) einen erhöhten Gradienten: bei hohen Serumwerten spiegelt sich dies im Liquor wider (das normale S/L-Verhältnis beträgt $\sim 300:1$)
- 2.) eine gestörte Blut-Hirn-Schranke: je mehr die BBB zusammenbricht, desto mehr werden die aus dem Serum stammenden Immunglobuline entsprechend ihrem hydrodynamischen

ischen Radius in den Liquor gelangen. Dabei gilt es, diese entweder auszuschließen oder ihren Einfluß auf den vorhandenen IgG-Anteil in Liquor zu berücksichtigen, wie später dargestellt wird.

Besonders die Studien von FRICK und SCHEID-SEYDEL (1958a, b), LIPINCOTT (1965), CUTLER (1967c, 1968, 1970) und HOCHWALD und WALLENSTEIN (1967a, b) zeigen anhand radioaktiver Methoden, daß das ZNS bei gewissen Krankheiten, insbesondere der Multiplen Sklerose und der subakuten sklerosierenden Panenzephalitis, in der Lage ist, Immunglobulin G zu bilden, welches unter normalen Umständen nicht im CSF zu finden ist.

Mit diesen Beobachtungen könnte die Theorie vom selektiven Transport des IgG via BBB in den Liquor ebenso wie die Hypothese von der gestörten Schranke zurückgewiesen werden.

Den zahlreichen Untersuchungen mit Isotopen folgten Arbeiten, die Demyelinisationsherde im Hirngewebe von MS-Patienten studierten: TOURTELLOTTE und PARKER 1966, 1968; TOURTELLOTTE, ITABASHI und PARKER 1967; SIMPSON 1969; TOURTELLOTTE 1971, 1972. Diese konnten ausnahmslos zeigen, daß die Konzentration von IgG in der Hirnsubstanz höher war als die im Liquor, was auch LINK (1972b) mit seinen semiquantitativen Studien beweisen konnte.

So läßt sich zusammenfassend bemerken, daß ein erhöhter IgG-Wert bei der Multiplen Sklerose das Ergebnis eines gestörten Mechanismus im ZNS ist: IgG diffundiert von den Produktionsstätten des IgG durch die extrazellulären Räume des ZNS in den Liquor, wo es innerhalb der Blut-Hirn-Schranke, die meist nur mäßig geschädigt ist, gehalten wird.

Auch wenn die BBB von den meisten Autoren in nur ca. 20% der Fälle mit definitiver MS als geschädigt befunden wird, so ist die Schrankenfunktion ein Parameter, der bei der Berechnung der erhöhten Immunglobuline berücksichtigt werden muß, um den Prozeß bei der Multiplen Sklerose möglichst genau analysieren zu können.

4.2 Albumin als Indikator für die Blut-Liquorschranke

Bei der Erkennung und Beurteilung der MS und ihres Verlaufes ist es bedeutsam, Schrankenstörungen zu erfassen oder auszuschließen.

Albumin gilt als zuverlässiger Indikator für das Ausmaß einer solchen Störung; daher im folgenden einige Bemerkungen zum Albumin und seiner Rolle bei der Beurteilung der BBB.

Immer noch weiß man wenig sowohl über die physiologischen Mechanismen, die normalerweise ein Verhältnis von 1:200 zwischen Liquor- und Serum-Albumin erhalten als auch über die pathologischen Prozesse, die zu einer erhöhten Gesamteiweißkonzentration führen.

1942 folgerten KABAT et al. aus ihren elektrophoretischen Studien, daß der größte Anteil des Liquorproteins aus dem Blut stammt.

Erstmals zeigte FISHMAN (1953) das dynamische Gleichgewicht zwischen Plasma- und Liquoralbumin auf, welches daraufhin von FRICK und SCHEID-SEYDEL (1958) bestätigt werden konnte. Beide Gruppen betonen, daß die Herkunft des CSF-Albumins im Plasma zu finden sei; weiter schlossen sie aus ihren Studien, daß ein pathologischer Anstieg des Liquorproteins drei mögliche Ursachen haben könne: 1.) eine erhöhte vaskuläre Permeabilität im Übergangsbereich zwischen Plasma und Liquor, 2.) eine Obstruktion und einen daraus folgenden verminderten Austausch zum Serum, 3.) eine lokale Eiweißproduktion im ZNS.

CUTLER (1967a, 1970) untersuchte diese Faktoren mittels des Austauschs von jodiertem I¹²⁵-Albumin zwischen Blut und Plasma und folgerte aus seinen Ergebnissen, welche mit ansteigender Proteinkonzentration einen wachsenden Albuminfluß zeigten, daß eher die vaskuläre Permeabilität für Albumin erhöht sei als daß eine verzögerte Entfernung des Albumins

für einen erhöhten Proteingehalt in der Spinalflüssigkeit verantwortlich sei.

WUNDERLEY (1952) stellte immunbiologische Unterschiede zwischen Liquor- und Serum-Albumin fest und folgerte daraus eine qualitative Änderung des Permeabilitätsübergangs.

Auch TIBBLING, LINK und ÖHMANN (1977) kommen zu dem Schluß, daß die CSF-Proteinkonzentrationen hauptsächlich durch den Permeabilitätsgrad der BBB reguliert werden. Diese Hypothese wird unterstützt durch die Tatsache, daß die Korrelationen zwischen den Liquor- und Serumwerten von IgG und Albumin niedrig sind, im Gegensatz zu einer signifikanten Korrelation zwischen Ig und Albumin im Liquor.

Ein vielfältiges Spektrum an Ursachen für ein erhöhtes Liquor-Albumin bietet TOURTELLOTTE (1965)

- 1.) Albumin gelangt auf hämorrhagischem Weg in den CSF-Raum
- 2.) die Werte im Serum sind erhöht
- 3.) Läsionen im Chorioidplexus, dessen Sekret Albumin enthält, liegen vor.
- 4.) Es entsteht ein Schaden der BBB durch einen Anstieg der Albuminkonzentration und dessen Diffusion ins ZNS-Gewebe.
- 5.) Der CSF-Fluß wird blockiert, besonders im spinalen sub-arachnoidalen Raum.

TOURTELLOTTE und PARKER (1968b) schlagen daher vor, erhöhte Albuminkonzentrationen im Liquor als einen möglichen Ausdruck einer gestörten Blut-Hirnschranke anzusehen und somit deren Funktion in Fällen von Multipler Sklerose zu überprüfen, wobei man Albumin in Relativprozent des Gesamteiweißes angeben sollte.

In den letzten Jahren gab es viele Bemühungen, eine vorliegende Schrankenfunktion anhand einfacher laborklinischer Parameter zu definieren.

1976 modifizierte FELGENHAUER eine von RENKIN (1964) erstellte Formel:

$$Q = \frac{L}{P} + 1$$

Q = Konzentrationsgradient

P = Permeabilität

L = Flüssigherbturnover

Seiner Ansicht nach wird die BBB vorwiegend passiv permeiert, zumal er eine eindeutige Beziehung von Serum-Liquor-Quotienten und dem hydrodynamischen Radius der Proteine gefunden hat (1974).

Nach AXELSSON (1982) wird die Durchlässigkeit der BBB gut definiert als der Quotient aus den Albuminen im Liquor und denen im Serum. Mit Zunahme des Quotienten, d.h. ansteigendem Albumin im Liquor, nimmt die Schrankendurchlässigkeit zu. In dieser Studie diente zur Charakterisierung der BBB der von FELGENHAUER (1974) eingeführte Quotient mit dem kritischen Wert von 7,4. (s. Kap. 3.3)

Im folgenden Abschnitt soll nun besprochen werden, welche Rolle der synoptischen Betrachtung der Schrankenfunktion und der autochthonen IgG-Produktion zukommt; zur Veranschaulichung sei hier das Diagramm nach REIBER (1980) wiedergegeben.

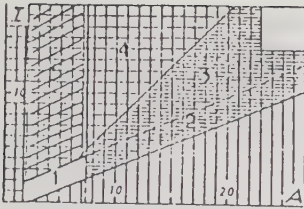


Diagramm zur Auswertung des Liquorprotein-Profiles für Albumin und Immunglobulin G. Die Konzentrations-Quotienten sind definiert als $I = \text{IgG(Liquor)} / \text{IgG(Serum)} \cdot 10^3$ und $A = \text{Albumin(Liquor)} / \text{Albumin(Serum)} \cdot 10^3$. Die Werte beziehen sich auf lumbalen Liquor.

Abb. 1 "REIBER-SCHEMA"

- 1.) Normalbereich
- 2.) Schrankenstörung mit normaler Filterfunktion
- 3.) Schrankenstörung mit überproportionaler Zunahme der großen Proteinmoleküle

oder

- Schrankenstörung mit zusätzlicher autochthoner IgG-Produktion
- 4.) Schrankenstörung mit zusätzlicher autochthoner IgG-Produktion
- 5.) autochthone IgG-Produktion ohne Schrankendefekt

4.3 Beurteilung der BBB und der autochthonen IgG-Produktion

REIBER stellt 1980 ein Schema zur Auswertung des Liquorprofils vor, welches als "Grundprogramm des klinisch-neurochemischen Laborbefundes" dient.

Ausgehend von der Tatsache, daß die Konzentration der Liquorproteine von folgenden Faktoren abhängt: 1.) der individuellen Proteinkonzentration im Serum, 2.) der individuellen Funktion der Blut-Hirnschranke und 3.) dem spezifischen Volumen des Proteinmoleküls, gelang ihm anhand eines grafischen Modells sowohl die Darstellung zweier verschiedener Typen von Schrankenstörungen als auch die der autochthonen Produktion von IgG im ZNS; man benötigt eine minimale Anzahl von Analysen - IgG und Albumin in Liquor und Serum - und kann ferner den Krankheitsverlauf eines einzelnen Patienten oder eines Kollektivs darstellen.

Erstmals verwendeten GANROT und LAURELL (1974) ein solches Koordinatensystem zur Wiedergabe einer gestörten Blut-Hirnschranke: der Liquor/Serum-Quotient von IgG wird als Funktion des Liquor/Serum-Quotienten von Albumin aufgezeigt. Da Albumin bekannterweise extrazerebral gebildet wird und nur über den Weg einer gestörten Schranke ins ZNS gelangen kann, sei der Albumin-Quotient allein ausreichend zur Charakterisierung der BBB.

REIBER (1980) berichtet über zwei verschiedene Arten von Schrankenstörungen, wobei die eine einen proportionalen, die andere einen nicht-proportionalen Anstieg von Proteinquotienten aufweist.

Dies ermittelte REIBER anhand der Serum/Liquor-Quotienten von Albumin (Q_{ALB}) und α_2 -Makroglobulin (Q_{α_2M}), welche als verlässliche Parameter zur Bewertung des Funktionszustandes der Schranke dienen, wie schon SCHLIEP und FELGENHAUER (1978) feststellten.

Ausgehend von einer deutlichen Korrelation zwischen dem Quotienten Q und den hydrodynamischen Radien R (Albumin: $R = 35,8 \text{ \AA}$, α_2 -Makroglobulin $R = 93,5 \text{ \AA}$) stellt REIBER 1980 wie auch SCHLIEP und FELGENHAUER 1978 ein normales Verhältnis der Quotienten von 4,4 fest. Da bei einem Schrankenschaden das Verhältnis signifikant abnimmt, die α_2 -Makroglobulin-Konzentration ansteigt, läßt dies auf eine gestörte Filterfunktion schließen. Man charakterisiert so die Blut-Liquor-Schranke und bestimmt durch Vergleich von theoretisch zu erwartendem und tatsächlich gemessenem Wert des IgG-Quotienten die lokale IgG-Synthese. Bekanntlich setzt sich die IgG-Konzentration im Liquor zusammen aus dem Serum IgG, welches die Blut-Liquorschranke passiert hat und dem Anteil an IgG, der im ZNS produziert wird, abzüglich des Anteils, der kontinuierlich vom ZNS eliminiert wird, wobei das im ZNS gebildete IgG einen pathologischen Anstieg bedeutet und von diagnostischem, prognostischem und therapeutischem Interesse ist.

Die invariable Korrelation zwischen verschiedenen Proteinquotienten (FELGENHAUER, 1974) ermöglicht die Berechnung desjenigen IgG-Anteils im Liquor, der aus dem Serum stammt.

Dieses pathologische IgG_p (REIBER), welches den Minimalwert des pathologischen Anteils an der IgG-Gesamtkonzentration darstellt, ist unabhängig von den bekannten Variablen, wie z.B. Alter, Geschlecht, individuelle Schrankenfunktion, Entnahmenvolumen des Liquors und Bestimmungsmethode. Für ein berechnetes Albumin-Verhältnis, welches die individuelle Funktion der BBB charakterisiert, wird der maximal normale Wert des IgG-Verhältnisses berechnet und mit dem gemessenen Wert des Patienten verglichen.

Auch wenn die Gleichung nur für normale Albuminquotienten, also eine ungestörte Blut-Hirnschranke gültig ist, so wird sie in ihrer diagnostischen Aussagekraft bei der MS nicht eingeschränkt, da ja gerade hier die Gegebenheit einer nicht oder nur gering gestörten Schranke gefunden wird. Schon

SCHLIEP und FELGENHAUER (1974) zeigten, daß bei der MS der α_2 -Makroglobulin-Spiegel normal oder nur leicht erhöht ist, was auf eine lokale Produktion der stark vermehrten Immunglobuline hinweist. Demnach gewinnt ein erhöhter IgG-Spiegel also beträchtlich an diagnostischer Bedeutung für die MS, wenn der α_2 -Makroglobulin-Spiegel normal oder nur leicht erhöht ist.

Es muß betont werden, daß IgG_p Ausdruck eines Fließgleichgewichts ist und so kein Maß für die Höhe der IgG-Synthese im ZNS sein kann; denn zu diesem Zweck müßte die Eliminationsrate von IgG bekannt sein.

Eine lokale IgG-Produktion läßt sich mit obengenannter Formel mit einer Wahrscheinlichkeit von 96% bestätigen. (REIBER, 1979, 1980) Ferner sei dies eine optimale Methode zur Erfassung entzündlicher Prozesse im ZNS.

Während also SCHLIEP und FELGENHAUER 1974 α_2 -Makroglobulin in Liquor und Serum und IgG im Liquor eine hohe differentialdiagnostische Bedeutung bei der MS beimessen und lediglich in zweifelhaften Fällen eine Bestimmung von IgG im Serum vorschlugen, so hat diese nun ihren festen Platz mit der Berechnung des pathologischen IgG - wie oben dargestellt - gefunden.

Irreführend und irrelevant vor allem bei erhöhtem IgG ist dagegen nach REIBER (1980) die Bestimmung des Verhältnisses IgG/Albumin sowie deren Verhältnis zueinander in Blut und Liquor, da so keine Rückschlüsse auf eine gestörte Blut-Hirnschranke gezogen werden können. Patienten, die auf Grund einer relativ niedrigen Albuminkonzentration im Serum auch eine solche im Liquor aufweisen, werden auf Grund des Liquorquotienten IgG/Albumin oft falsch positiv bezüglich einer lokalen IgG-Synthese eingeordnet, obwohl sie eventuell sogar eine Schrankenstörung haben können. Diese Zahl wird nach REIBER (1979) durch die Bildung des Liquor-Serum-Quotienten drastisch reduziert.

Zusammenfassend läßt sich zu dem von REIBER dargestellten Schema sagen, daß durch die funktionell sinnvolle Datenkoppelung die biologische Variationsbreite eines Datenkollektivs stark eingeengt wird und damit ein pathologischer Wert früher signifikant vom Normalkollektiv unterschieden werden kann.

Dadurch, daß man mit dem Albumin-Liquor/Serum-Quotienten die individuelle Schrankenpermeabilität bestimmt, kann man einen lokal im ZNS produzierten Proteinanteil von der aus dem Blut stammenden Fraktion im Liquor trennen.

Weitere Methoden zur Beurteilung der Blut-Hirnschranke und des Liquorproteinprofils beschreiben EICKHOFF und HEIPERTZ, 1977 (s. Tabelle 3), ferner LINK und TIBBLING, 1977, welche bei 76% der MS-Patienten erhöhte Werte für das Verhältnis IgG/Gesamtprotein im Liquor fanden und somit die Ergebnisse von KABAT, FREEDMAN, MURRAY und KNAUB (1950), außerdem von YAHR, GOLDENSOHN und KABAT (1954) und von LINK und MÜLLER (1971) bestätigen.

Darüberhinaus gelang es LINK und TIBBLING (1977) aufzuzeigen, daß der Quotient aus dem Liquor/Serum-Verhältnis von IgG und dem von Albumin eine signifikantere Charakterisierung der Abweichungen von den Normalwerten gibt als es bisher mit dem absoluten Wert im Liquor oder dem Verhältnis IgG/Albumin im Liquor möglich war.

Für IgG/Albumin im Liquor ergaben sich in 80% der MS-Patienten erhöhte Werte wie auch bei TOURTELLOTTE (1970).

Im Jahr 1980 zeigten TOURTELLOTTE; POTVIN, AR; FLEMING; MURTHY; LEVY; SYNDULKO; POTVIN, J.H. anhand der Isotopen-Austausch-Methode die Equilibrierung von markiertem Albumin zwischen Liquor und Serum auf und bestätigten so die bekannte Herkunft von Albumin. Davon ausgehend bewiesen sie die Synthese von IgG, welches im Liquor produziert wird und bestätigten die Studien von FRICK, SCHEID-SEYDEL (1960), von CUTLER, WATTERS und HAMMERSTADT (1970) und von LIPINCOTT, KORMAN, KORMAN, LAX (1965).

Im Jahre 1970 glaubte TOURTELLOTTE mit der Empirischen Formel eine Möglichkeit gefunden zu haben, um die tägliche de novo-Synthese von IgG berechnen zu können; wie bereits erwähnt, wurde diese Theorie von REIBER korrigiert, da die Höhe der Syntheserate nur bei bekannter Eliminationsquote von IgG berechnet werden kann. Neben der geringeren Empfindlichkeit seines Auswerteverfahrens sind auch falsch negative Diagnosen bei Patienten mit niedrigem Albuminquotienten, d.h. hoher Schrankendichte, begünstigt. (REIBER, 1979)

Zusammenfassend seien in nachfolgender Tabelle noch einmal wichtige Schritte in der Entwicklung der IgG-Bestimmung aufgeführt.

Tab. 3

LOKALE IGG-SYNTHESE IM LIQUOR

Autoren	Jahr	Art der Berechnung	Bemerkungen	Häufigkeit in % IgG bei si- cherer MS
Frick, Scheid-Seydel Lipincott, Korann Hochwald, Wallenstein Tourtellotte, Potvin	1958 1960 1965 1967 1980	Sie untersuchten den Austausch zwischen Liquor und Serum mittels radioaktiv markiertes Albumin und IgG; Überprüfte die Gültigkeit der Empirischen Formel mit der o-g. Isotopenmethode	exzellente Kontordanz und hohe Korrelation mit der Empirischen Formel bei Be- rechnung der de novo IgG- Synthese	
Tourtellotte	1970	Empirische Formel zur Berechnung der Syntheserate $\text{IgG}_{\text{Syn}} = (\text{IgG}_{\text{CSF}} - \text{IgG}_{\text{S}}) \cdot \frac{369}{230} - (\text{Alb}_{\text{CSF}} - \frac{\text{Alb}_{\text{S}}}{1065}) \cdot 0,43 \cdot 5$	Im Vergleich zur Messung der Gammaglobuline per se ist die Formel sensibler gegenüber Veränderungen; falsche negative Diagnosen bei niedrigem Albuminquo- tienten werden begünstigt; IgG und Alb. werden immuno- logisch bestimmt. Anwendbar-	

Autoren	Jahr	Art der Berechnung	Bemerkungen	Häufigkeit in % IgG bei sickerer MS
			keit wird erschwert im Falle einer Dysproteinämie mit erhöhtem oder erniedrigtem Albumin → "GAMQI-Quotient"	86
Kabat, Freedman Yahr, Goldensohn Link, Müller	1950 1954 1971	IgG / Gesamteiweiß-Quotient	Ungenauigkeit: die Bestimmung von Gesamteiweiß erfolgt chemisch, die von IgG immunologisch	80 67 75
Delpech, Lichtblau	1972	IgG / Albumin-Quotient in Liquor	Durch eine biologisch-funktionslose Quotientenbildung geht trotz zweidimensionaler graphischer Darstellung die Information über die Schrankenpermeabilität verloren	

Autoren	Jahr	Art der Berechnung	Bemerkungen	Häufigkeit in % IgG bei si- cherer MS
Ganrot, Laurell Eichhöff, Weipertz	1974 1977	Liquor/Serum-Quotient von IgG wird als Funktion des L/S- Quotienten von Albumin dargestellt dieser	Man erspart sich so Ver- gleich zu SCHLIEP und FELGENHAUER, 1978, die Bestimmung eines wei- ren Proteins in Liquor und Serum; hat sich für die klini- sche Routinediagnostik durchgesetzt	
Link, fibbling	1977	$\text{IgG - Index} = \frac{\text{CSF - IgG}}{\frac{\text{Serum - IgG}}{\frac{\text{CSF - Alb}}{\text{Serum - Alb}}}}$	Obwohl diese Verhältnisse altersabhängig sind, An- dert sich ihr Quotient nicht mit dem Alter; falsche positive Diagno- se bei niedrigem Albumin- quotienten; 1987 bei numerischer Dar- stellung eine Schranken- störung nicht erkennen.	76

Autoren	Jahr	Art der Berechnung	Bemerkungen	Häufigkeit in % IgG bei si- cherer MS
Schleier, Feigenhauer	1978	Charakterisierung der B88 mit dem S/L-Quotienten von Albumin und α_2 -Makroglobulin. Bestimmung der lokalen IgG-Synthese durch Vergleich von theoretisch zu erwartendem und tatsächlich gemessenem Wert.	Sehr befriedigende Methode für wissenschaftliche Zwecke.	80
Reiber	1979	$\text{IgG}_{\text{path}} = \text{IgG (L)} - (0,1 \frac{\text{Alb (L)}}{\text{Alb (S)}}) \cdot \text{IgG (S)}$	hohe Signifikanz und allgemeine Anwendbarkeit	96
Schulter, Sager	1983	$\text{IgG local synthesis} = \text{IgG (L)} - 30 + \frac{\text{Alb (L)} - 240}{60} \cdot \text{IgG (S)}$	Der Vergleich mit der Formel von Tourtelotte weist eine hohe Signifikanz auf ($r = 0,86$; $p < 0,001$)	

4.4 Die oligoklonalen Bande

Als weiteres Verfahren zur Erkennung von de novo-Synthese von IgG im ZNS dient die Identifizierung und Analyse von oligoklonalen Banden. Diese stellen sich als diskretes Muster in der Gammaglobulinfraktion dar, bedeuten also eine Änderung qualitativer Art; mit ihnen läßt sich ein pathologischer Prozeß nachweisen, der beispielsweise mit dem IgG-Konzentrationsquotienten nicht erfaßt wird.

Die Tabelle gibt eine knappe Übersicht der wegweisenden Ergebnisse:

Tab. 4 OLIGOKLONALE BANDE

Autor	Jahr	Methode	Ergebnis	Häufigkeit in % bei sicherer MS
Laterre Link, Tibbling Johnson, Nelson	1970 1977 1977	Agarose Gel		79 88 90
Schmidt, Neumann	1973	Agargel-Elektrophorese		90 - 95
Thompson	1979	Polycrylamidgel-Elektrophorese (PAGE)		90
Kjellin, Vesterberg Delmotte, Gonsette Laurenzi, Link	1974 1977 1978	Isoelektrische Fokussierung	I.F. ist von höherem sensitiven und diskriminativem Wert als die vor- angegangenen Me- thoden	70

LINK und ZETTERVALL (1970) beschreiben das Zustandekommen dieser Bande so, daß sie davon ausgehen, daß ein Immunglobulin im ZNS gebildet wird, das IgG, und daß dieses in oligoklonaler Form auftritt.

Es ist wichtig zu wissen, daß die oligoklonalen Bandenmuster verschiedener MS-Patienten unterschiedlich sind; daraus ist abzuleiten, daß es kein krankheitsspezifisches oligoklonales Muster gibt. THOMPSON (1979), der in über 90% der Fälle mit definitiver MS Oligoklonale fand, sieht deren überragenden Nutzen darin, daß sich mit ihnen im Zusammenhang mit klinischen Parametern die MS von anderen Krankheiten unterscheiden läßt. Darin bestätigt er SCHMIDT und NEUMANN, die bereits 1973 schrieben, daß die Bande nicht spezifisch für die Diagnose sind, aber doch beträchtlich zu deren Bestätigung beitragen, vor allem, da sie dem überdurchschnittlichen Auftreten des IgG entsprechen.

Die Hypothese, daß die oligoklonalen Bande von Lymphozyten produziert werden, unterstützt THOMPSON (1979), indem er zeigt, daß alle Patienten mit atypischen Lymphozyten oder Plasmazellen ein derartiges Muster aufweisen.

MAURICE und TOURTELLOTTE (1977) fanden eine signifikant positive Korrelation zwischen der IgG-Synthese und der Anwesenheit von oligoklonalen Banden, wobei zu erwähnen ist, daß dies nur Patienten mit normaler bis leicht gestörter BBB-Funktion (Albumin = 130 mg/dl) betrifft. Ferner ist zu beachten, wie schon McMENEMEY (1961) erwähnte, daß die Anwesenheit von oligoklonalen Banden nicht immer ein Zeichen von de novo IgG-Synthese sein muß (Beispiel: Multiples Myelom).

LATERRE (1970) bemerkte, daß die Oligoklonalen nicht spezifisch seien für die Multiple Sklerose, auch wenn sie bei 80% dieser Patienten vorkommen. Auf jeden Fall sei der diagnostische Wert dieser Gammaglobulin-Muster wesentlich größer als ihr absoluter oder relativer Wert.

SCHULLER und SAGAR (1983) fanden bei 52% der Patienten mit sicherer MS-Diagnose ein oligoklonales Muster, wobei die IgG-Synthese im ZNS in dieser Gruppe signifikant höher war als in der Gruppe ohne die oligoklonalen Bande. Es besteht also eine hoch signifikante Korrelation zwischen dem oligoklonalen Aspekt und der lokalen IgG-Synthese.

STENDAHL-BRODIN und LINK (1980) beobachteten ebenfalls, daß die Patienten mit MS ohne oligoklonales Muster einen kleineren Anteil ausmachen als solche mit oligoklonalem, und daß sie eine bessere Prognose aufweisen.

4.5 Theorien zum Antikörper-Charakter

Die Beschreibung der oligoklonalen Bande und der autochthonen IgG-Produktion legt die Frage nach der Herkunft der Antikörper nahe und führt somit zur Suche nach Antigenen, die eine derartige Antikörper-Synthese hervorrufen könnten. Daß die Beantwortung dieser Frage zur Klärung der Ätiologie der MS beitragen könnte, liegt auf der Hand.

Die Studien über Virus-Antikörper sind schwer zu interpretieren, da die dafür angewandten Methoden qualitativer Art sind; ferner zeigen viele Fälle mehr als einen viralen Antikörper, weisen nicht alle Fälle den gleichen Virus-Antikörper-Anstieg auf. Daraus läßt sich die Hypothese aufstellen, daß vielleicht gar kein Virus im ZNS notwendig ist, der als Antigen fungiert, sondern daß B-Lymphozyten unspezifisch und multifokal ins ZNS gelangen, wo sie sich dann zu Antikörper-bildenden Zellen umwandeln und Antikörper sezernieren.

SPENCE (1983), der u.a. feststellt, daß Plaques von schubförmigen Verläufen mehr Immunglobuline enthalten als solche, von chronischen, fand ferner, daß in ersteren Plasmazellen sowohl im Parenchym als auch im perivaskulären Gewebe vorkommen, während sich im letzteren die Zellen hauptsächlich im perivaskulären Bereich befinden. Er folgert ferner aus seinen Untersuchungen, daß es die Plasmazellen in MS-Plaques sind, die das IgG produzieren, welches sowohl dort als auch im Liquor gefunden wird.

Die hauptsächlich gefundenen Antikörper sind solche gegen Masern, Röteln, Mumps, Herpes simplex und Pocken. Ähnlich hohe Titer werden im Serum dieser MS-Patienten gefunden. Daraus leitet auch SPENCE (1983) die Hypothese der einfachen polyklonalen Aktivierung von B-Zellen mit "Gedächtnis" ab.

Das Vorhandensein eines myelintoxischen Faktors, wahrscheinlich eines Antikörpers, und die Anwesenheit von Antikörpern

gegen myelinbasiertes Protein im Liquor, legen die Vermutung nahe, daß die IgG-Synthese auf Grund von Läsionen im ZNS entsteht.

Um der Klärung dieser Hypothese näher zu kommen, fordert TOURTELLOTTE (1978) eine Technik, die die Berechnung der Antikörper-Synthese und somit die Berechnung desjenigen IgG-Anteils möglich macht, der aus den Antikörpern gegen z.B. Viren besteht. Dabei geht er von der Annahme aus, daß das "de novo-IgG" als Antikörper verwendet werden könnte, um das persistierende Antigen zu suchen, was einen Schritt zur Klärung der Ursache der MS darstellen könnte.

1983 fanden SCHULLER und SAGAR eine signifikant höhere IgG-Synthese bei Patienten mit antiviralen Antikörpern, die darüber hinaus zunahm, wenn die Patienten außer den antiviralen noch antinukleäre Antikörper aufwiesen.

SPENCE (1983) beobachtete eine positive Korrelation zwischen der Fähigkeit von MS-Liquor und MS-Serum eine Demyelinisierung zu indizieren und der Anwesenheit von oligoklonalem IgG. Festzuhalten bleibt also, daß bei der MS, anders als bei vielen anderen Krankheiten, bislang keine Zuordnung auch nur eines bemerkenswerten Teiles der oligoklonalen Antikörper zu einem bestimmten pathogenen Agens möglich ist.

Tab. 5 Antikörper-Charakter von de novo Ig im Liquor bei MS

Autor	Jahr	AG-Theorie
Adams, Imagawa	1962	Masern-Virus virale Antigene dito dito dito dito Masern-, Rötelnvirus
Roberts-Thomson, Esiri et al	1976	
Fraser	1977	
Forghani, Cremer et al	1978	
Bucillo, Madden et al	1978	
Nordal, Vandvik, Norrbj	1978	
Arnadottir	1979	
Reunaunen, Link Felgenhauer	1982	selektiv erhöhte Antikörper-Titer gegen fast alle gängigen Viren
Kim et al	1970	Antigen, welches dem Myelin- gewebe zuzuordnen ist
Tabira, Webster Wray	1976	
Frick, Stickl	1977	
Stendahl-Brodin, Link	1979	
Panitch et al	1978	
Booe	1972	Antigen gegen unbekannte Sub- stanz im ZNS
TOURTELLOTTE et al	1978	B-Lymphozyten gelangen auf chemo- taktischem Weg ins ZNS → Antikörper-bildende Zellen → sezernieren Antikörper ohne Anwe- senheit viraler Antigene
Schliep, Felgen- hauer	1978	

4.6 Gesamteiweiß und Elektrophorese

Nachdem nun kurz die Bedeutung der IgG und der oligoklonalen Bande für die Diagnosestellung der MS erläutert und auch auf ihren vorrangigen Platz unter den Laborparametern hingewiesen wurde, möchte ich nun zur Beschreibung des Gesamteiweißes und der Elektrophorese im Liquor und deren Rolle zu sprechen kommen. Diese liegt weniger im Aufsuchen und Festlegen der Diagnose, obwohl sie hier nach wie vor wegweisend ist, sondern vielmehr in der Zuordnung bestimmter laborklinischer Befunde zu gewissen Verlaufsarten, Schweregraden, Altersstufen und topografischen Gegebenheiten der Multiplen Sklerose.

Damit könnte sowohl ein Schritt in prognostischer Hinsicht als auch zur Orientierung im Verlauf einer Krankheit getan werden.

KABAT et al (1950) gehörten zu einer der ersten Gruppen die den erhöhten IgG-Gehalt im Liquor von MS-Patienten einer de novo-Produktion zuschrieben; dies leiteten sie zunächst aus der Tatsache ab, daß bei diesen Patienten erhöhte γ -Globulinspiegel im Liquor gemeinsam mit normalen Serumwerten im Serum auftreten. Die Hypothese, daß γ -Globulin im ZNS synthetisiert wurde und in den Liquor diffundierte, wurde unterstützt von den Untersuchungen von TOURTELLOTE und PARKER (1966, 1967), die einen zwei- bis dreimal größeren Gehalt an γ -Globulinen in den demyelinisierten Plaques von MS-Patienten fanden im Vergleich zu einer Kontrollgruppe. Daraus wurde geschlossen, daß die in den Plaques synthetisierten γ -Globuline ins benachbarte Hirngewebe und die Cerebrospinalflüssigkeit diffundierten.

So wurde in den fünfziger und sechziger Jahren die Protein-Elektrophorese ein Routineverfahren bei Patienten, die verdächtig auf eine MS waren.

Doch um die de novo Synthese der γ -Globuline näher zu erforschen, bedurfte es erst einiger Studien zur Herkunft der Proteine.

Die nun allgemein akzeptierte Tatsache, daß die meisten Liquorproteine aus dem Serum stammen, ca 1/200 der Serumkonzentration ausmachen und daß ihre Molekulargröße eine bedeutende Rolle bei dieser Verteilung spielt, findet ihre Quellen in den Arbeiten von KABAT (1942), BURTIN (1960, 1964), MEMENEMEY (1961), LATERRE (1965) und LUMSDEN (1965a), die zeigen konnten, daß Veränderungen in der Zusammensetzung der Proteinkomponenten im Serum sich in denen des Liquors widerspiegeln.

FRICK (1960), CLAUSEN (1964), LATERRE (1965) und CASPARY (1965) fanden, daß die meisten, wenn nicht alle Proteine im Serum und CSF ähnlich sind, was weiterhin das Konzept von der Herkunft der Proteine aus dem Serum unterstützt. Wie CLAUSEN (1964) bemerkte, kann das Vorkommen von Molekülen mit einem MG > 160.000 - diese sind normalerweise nicht im Liquor vorhanden - ein Indikator für eine gestörte BBB sein.

Außer gewissen Ähnlichkeiten deckten die frühen Studien zunächst quantitative Unterschiede zwischen der Serum- und Liquorkonstellation der Elektrophorese auf. WUNDERLEY (1952) bemerkte, daß im Liquor das β -Globulin prozentual höher und das γ -Globulin prozentual niedriger sei als im Serum.

SCHMIDT, MATIAR (1955) fanden im Liquor außer einem höheren Gehalt an β -Globulinen auch eine höhere Konzentration an α_1 -Globulinen. Die γ -Globuline liegen bei ihnen im Liquor in Relativprozent etwa um die Hälfte niedriger als im Serum, aber auch der niedrigere Gehalt um 4% an Albumin beim Vergleich zwischen Serum und Liquor ist statistisch signifikant. Die "liquoreigentliche" Konstellation nimmt von lumbal nach kranial zu und beruht auf einer selektiv höheren Konzentration des lumbalen Liquors an Albuminen und γ -Globulinen in mg %.

Mittels der "zweiteiligen Untersuchung", wobei sie davon ausgingen, daß die letzte Portion beim Ablassen von etwa 35-50 cm³ im wesentlichen als Liquor der Cysterna cerebello-medullaris gewonnen wird und mittels der Elektrophorese, wollten sie die Permeabilitätsverhältnisse prüfen und ohne zusätzliche Eingriffe fortlaufend kontrollieren. Ferner zogen sie aus ihren Ergebnissen prognostische Schlüsse.

Seither gab es viele Arbeiten, die sich mit der Untersuchung der Liquorproteinzusammensetzung bei MS-Kranken beschäftigten; einige wesentliche seien im folgenden aufgeführt:

SCHINKO und TSCHABITSCHER (1959), ebenso BERGMANN (1964) drückten die Veränderung der γ -Globuline als Liquor-Serum-Quotient aus und fanden diesen bei MS erhöht, was ein Ergebnis der im ZNS synthetisierten Gamma-Globulinfraction sein könnte oder aus einer Schädigung der BBB mit nachfolgender Transudation der Gamma-Globuline vom Serum in den Liquor resultieren könnte. Dies sei jedoch nur in ca. 20% der MS-Patienten der Fall. Vielmehr ist eine Erhöhung des Gesamteiweiß fast immer mit einer leicht eingeschränkten BBB-Funktion kombiniert - beides wird in der Mehrzahl der Patienten mit MS gefunden.

TOURTELLOTTE (1970) verteidigt die Hypothese, daß erhöhte IgG-Werte im Liquor bei MS ein Ergebnis eines gestörten Mechanismus des ZNS sind, so daß IgG durch den Extrazellulärraum des ZNS, wo es produziert wird, in den Liquor diffundiert, daß es aber innerhalb der BBB bleibt, welche ja nur gelegentlich (ca. 20% der Fälle) leicht geschädigt ist.

Zur Untersuchung der Unterschiede zwischen Liquor- und Serumzusammensetzung leisteten FRICK und SCHEID-SEYDEL (1960) einen wesentlichen Beitrag. Sie schlossen aus der Art der Verteilung von intravenös injiziertem markiertem β -Globulin im Serum und der Tatsache, daß sich im Liquor eine gerin-

gere spezifische Aktivität fand, daß der höhere Prozentsatz an β -Globulinen im Liquor zum Teil aus der β_2 -Fraktion stammt, die nur im Liquor, nicht im Serum, nachzuweisen ist.

Bei der Untersuchung der einzelnen Fraktionen fanden BERGMANN (1964) und COSGROVE und AGIUS (1966), daß 93% der Patienten mit MS ein vermindertes β/γ -Verhältnis zeigten. Gemäß DENCKER (1969) sind die Durchschnittskonzentrationen von β -Globulin bei MS nicht verändert. Andererseits ist die γ -Globulinfraktion bei MS ebenso häufig erhöht wie auch die Albuminwerte.

Hier möchte ich an die Studien von CASTAIGNE, LHERMITTE und SCHULLER (1967) anknüpfen, die sich ausführlich mit elektrophoretischen Analysen beschäftigten. Sie fanden ebenfalls eine lineare Korrelation zwischen dem Albumin- und dem Gesamteiweißgehalt im Liquor von MS-Patienten. Auch der hohe Gammaglobulinanteil trage zu erhöhten Totalproteinwerten bei, was nicht überraschend sei, wenn man dessen Häufigkeit bei MS-Kranken berücksichtigt.

Hier sei eine Literaturübersicht (TOURTELLOTTE, 1970) gegeben:

Author	Method	Number of cases	Upper limit of normal cu gamma globulin*	Multiple sclerosis patients with elevated (st gamma globulin values (%))
Kabat et al. (1950)	Immunochemical precipitation	100	13	80
Yahr et al. (1954)	ditto	244	13	67
Goodman and Vulpe (1961)	ditto	10	22**	63
Tourtellotte and Parker (1965)	ditto	243	15	67
Dencker (1969)	Immunodiffusion	1	5 (mean)	
Schneck and Claman (1969)	Electroimmunodiffusion	54	14	56
Kabat et al. (1942)	Tiselius's free electrophoresis	5	'8' (mean)	80
Tiselius (1962)	Free electrophoresis	'10'	'8' (mean)	70
Roboz et al. (1954)	Filter paper electrophoresis	10	16.5 (mean)	100
Schinko and Tschabitscher (1959)	ditto	150	'15'	79
Bauer and Heilmann (1958)	ditto	151	9.5 (mean)	63
Plum and Fog (1959)	ditto	33	14	65
Ivers et al. (1967)	ditto	196	16	67
Schapiro and Park (1961)	ditto	81	13	88
Plum (1961)	ditto	125	14	'70'
Bélanger et al. (1962)	ditto	97	13	72
Schmidt (1964)	ditto	114	'15'	55
Bradshaw (1964)	ditto	100	10	40
Bergmann et al. (1964)	ditto	100	10	73
Lowenthal (1964)	ditto	62	10	66
Lenz (1965)	ditto	41	'15'	75
Cosgrove and Agius (1966)	ditto	153	9	80
Vymazal and Poláček (1966)	ditto	80	'15'	78
Kouffen and Consbruch (1967)	ditto	101	12	85
Lowenthal (1964)	Agar gel electrophoresis	129	10	66
Laterre (1965)	ditto	176	10	73
Link (1967)	ditto	50	8	84
Roboz et al. (1953)	Colorimetric zinc sulfate	22	10	73
Ziegler and Ross (1955)	ditto	30	13	73
Hanok (1961)	ditto	13	19	'70'
Foster and Horn (1962)	ditto	23	29	65
Papadopoulos et al. (1963)	ditto	40	11	70
Prineas et al. (1966)	ditto	167	29	44
Castaigne et al. (1967)	ditto	200	10	75
Tourtellotte et al. (1964c)	Fluid chromatography	9	14	'100' ***
Roboz et al. (1966)	ditto	10	18	70

* Usually a calculated value: normal mean + 2 sd ($P = 0.05$). Ig G value: percentage of mg of IgG per 100 ml of csf divided (mg of total protein per 100 ml of csf).

** Percentage of IgG per total protein.

*** Percentage was estimated. Nine multiple sclerosis patients with first-zone colloidal gold curves.

Tab. 6 Erhöhte Gammaglobulinfraktion bei Patienten MS

Weiterhin untersuchten CASTAIGNE et al (1970) die Verhältnisse der einzelnen Fraktionen der Liquorelektrophorese untereinander und fanden lineare Korrelationen zwischen α_1 und β_1 , zwischen α_2 und β_2 und zwischen α_1 und α_2 ; ferner gelangten auch sie zu dem Ergebnis, daß die Mehrzahl der MS-Patienten erhöhte Gammaglobuline bei normalem bis mäßig erhöhtem Gesamteiweiß aufweisen.

Die Korrelationen bzgl. klinischen Parametern wie Verlauf, Dauer, Geschlechtsverteilung etc., die CASTAIGNE eingehend beschreibt, werden später besprochen.

Kritisch betrachteten RIEDER und FRITSCHI (1980) die Anwendung von Quotienten der Liquorproteinfraktionen; sie vertreten die Ansicht, daß die meisten dieser Quotienten (Albumin/Gsamteiweiß, α_1/α_2 , β_1/β_2) keine Anwendung bei der Diagnosestellung finden sollten. Anders verhält es sich mit den Quotienten Präalbumin/Albumin, γ/β_1 und γ_2/γ_5 . Augenfällig ist der hohe Prozentsatz pathologischer Ergebnisse der Gamma-Quotienten, am eindrücklichsten bei den entzündlichen Erkrankungen des zentralnervösen Parenchyms, u.a. auch der MS, wo sich pathologisch erhöhte Werte in 50-70% der Fälle zeigen.

Somit stellen sie fest, daß die von verschiedenen Autoren (BERGMANN, 1965; BERGMANN, GILLAND, 1964; DELPECH, LICHTBLAU, 1972; SCHINKO, TSCHABITSCHER, 1959; TOURTELLOTTE, 1971) schon vor Jahren eingeführten unterschiedlichen Gamma-Quotienten durchaus ihre Berechtigung als differentialdiagnostische Mittel haben.

Halten wir also fest, daß nicht der Gesamteiweißgehalt per se, sondern die verschiedenen Komponenten von diesem von Interesse sind, wie TOURTELLOTTE (1969) aus eigenen und verschiedenen anderen Arbeiten ableitete.

Gerade die Multiple Sklerose läßt eine Veränderung der Gesamteiweißkonzentration, die man als typisch bezeichnen

könnte, vermissen; vielmehr wird hier in den meisten Fällen ein normales bis mäßig erhöhtes Totalprotein mit erhöhten Werten für die Gammaglobuline gefunden. So berichten FREEDMAN und MERRITT bereits 1950 von erhöhtem Gesamteiweiß bei 33% ihres 1818 Fälle umfassenden MS-Patientenkollektivs; McALPINE und COMPSTON (1955) fanden diese Konstellation bei 31,9% von 511 MS-Patienten:

Protein content of cerebrospinal fluid in 511 cases of multiple sclerosis
(Data from McAlpine, Compston and Lumsden, 1955. Modified)

Mg protein per 100 ml CSF	Number of cases
0 to 10	14
11 to 20	60
21 to 30	126
31 to 40*	149
41 to 50	73
51 to 60	41
61 to 70	20
71 to 80	14
81 to 90	4
91 to 100	5
101 to 120	3
More than 120	4

* Assuming half of the cases in this group fall between 35 mg per 100 ml and 40 mg per 100 ml the percentage of all cases over 35 mg is 38 per cent.

Tab. 7 Gesamteiweiß im Liquor bei 511 MS-Patienten

Die Bedeutung des Totalproteins bei der MS läßt sich abschließend mit einer Feststellung von REIBER (1983) beschreiben. Dieser meint, daß die Bestimmung von Gesamteiweiß im Liquor heutzutage weniger der Diagnosestellung per se dient, als vielmehr zu einer schnellen, notfallmäßigen Orientierungshilfe geworden ist. Ferner stellt sie auch eine methodische Funktion zur Wahl der passenden Verdünnungsstufe für die immunchemische Proteinanalyse dar.

5. ERGEBNISSE

5.1 Verteilung der Patienten nach Diagnosegruppe, Geschlecht und Alter

In unserer Untersuchung teilten wir die 210 erfaßten Patienten nach den von uns gewählten und in 2.5 beschriebenen Diagnose-Kriterien ein, wobei sich Folgendes ergibt:

Diagnose	Anzahl	%
sicher	139	66,2
wahrscheinlich	51	24,3
möglich	20	9,5

Tab. 8 Einteilung der Patienten nach Diagnosekriterien

Erwartungsgemäß stellen die Patienten mit der sicheren Diagnose den größten Anteil dar - dies entspricht dem von uns in 2.3 erwähnten Auswahlverfahren. Des weiteren mag die Tatsache, daß viele Patienten mit bereits bekannter MS häufig eine Neurologische Universitätsklinik aufsuchen, von der sie sich nach länger bestehender Krankheit Hilfe erhoffen, zu der relativ hohen Zahl beitragen, ferner auch der Umstand, daß die Patienten, bei denen eine MS nachgewiesen ist, während der Schübe zum wiederholten Male in stationärer Behandlung im Klinikum Großhadern waren.

Erfreulicherweise stellt der Anteil der "möglichen MS" einen relativ geringen Anteil dar, was einer nur kleinen Zahl unklarer neurologischer Krankheitsbilder entspräche - dies ist vielleicht ein Hinweis darauf, daß die technischen und klinischen Fähigkeiten im Klinikum Großhadern einen wichtigen Beitrag zur Differentialdiagnose und Identifizierung von Erkrankungen leisten.

Der überwiegende Teil der Patienten ist zwischen dem 30. und 49. Lebensjahr anzusiedeln, also abweichend von der Verteilung wie sie S. POSER (1980) und KURTZKE (1970) mit einem Maximum zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr beschreiben.

Alter	Anzahl	%
< 20	2	1,4
20 - 29	24	17,3
30 - 39	46	33,1
40 - 49	41	29,5
≥ 50	26	18,7
total	139	100

Tab. 9 Altersverteilung der Patienten

In dieser Tabelle, wie auch in den folgenden, werden die Patienten mit der definitiven Diagnose einer MS erfaßt, um so einen Überblick bzgl. verschiedener Parameter in ebendieser Krankheit zu erhalten.

Der Durchschnitt des Lebensalters dieser Gruppe liegt bei 39 Jahren, wobei der jüngste Patient 15 Jahre, der älteste 70 Jahre alt ist, was sich graphisch folgendermaßen darstellt:

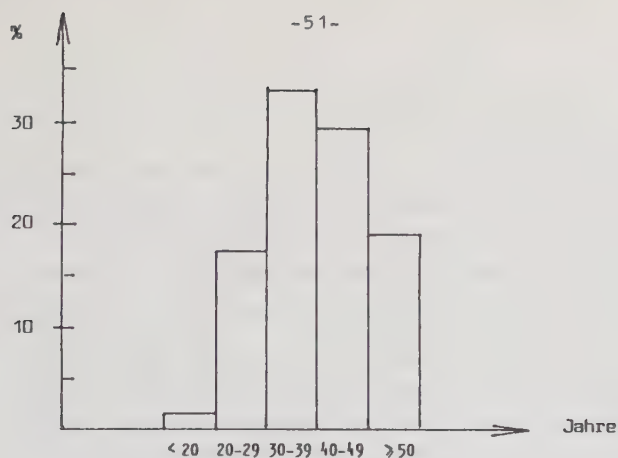


Abb. 2 Histogramm der Gesamtaltersverteilung

Wenden wir uns nun der Geschlechtsverteilung zu, so fällt uns ein deutliches Überwiegen der Krankheit bei den weiblichen Patienten auf.

Geschlecht	Anzahl	%	Anzahl	%
1 = weiblich	96	69	145	69
2 = männlich	43	31	65	31
total	139	100	210	100

Tab. 10 Geschlechtsverteilung der Patienten

Dieses Ergebnis wird Übereinstimmend fast in der gesamten Literatur berichtet, wobei die Angaben zwischen 1,2:1 und 2:1 schwanken.

Betrachten wir nun das Durchschnittsalter nach dem Geschlecht aufgeschlüsselt, so bietet sich folgende Verteilung:

Anzahl	Anzahl (w)	Anzahl (m)	total	% (w)	% (m)	total
< 20	0	2	2	0	4,7	1,4
20 - 29	16	8	24	16,7	18,6	17,3
30 - 39	31	15	46	32,3	34,8	33,1
40 - 49	31	10	41	32,3	23,3	29,5
≥ 50	18	8	26	18,7	18,6	18,7
total	96	43	139	100	100	100

Tab. 11 Alters-Geschlechtsverteilung

Während sich in den Altersgruppen < 20, 20 - 29, 30 - 39 und ≥ 50 Jahre kein nennenswerter Unterschied in der Geschlechtsverteilung zeigt, ist in der Gruppe der 40 - 49-jährigen Patienten ein auffallend größeres Geschlechtsverhältnis der Frauen mit 32,3% gegenüber den Männern mit 23,3% festzustellen. Graphisch sieht das so aus:

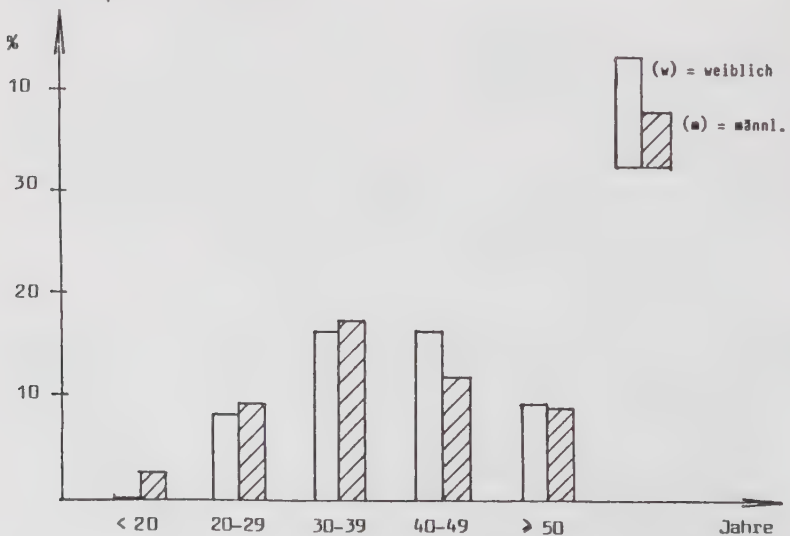


Abb. 3 Histogramm der Alters-Geschlechtsverteilung

5.2 Verteilung bezüglich Erkrankungsalter und -dauer

Wenden wir uns nun dem Erkrankungsalter bei der MS zu, verteilt auf weibliche und männliche Patienten:

Erkrankungsalter	Anzahl(w)	Anzahl(m)	total	%(w)	%(m)	total
< 20	8	5	13	8,3	11,6	9,4
20 - 29	33	19	52	34,4	44,3	37,4
30 - 39	39	9	48	40,6	20,9	34,5
40 - 49	11	9	20	11,5	20,9	14,4
≥ 50	5	1	6	5,2	2,3	4,3
total	96	43	139	100	100	100

Tab. 12 Erkrankungsalter und Geschlechtsverteilung

Wir können der Tabelle entnehmen, daß die Multiple Sklerose bei uns in über 70% der Fälle erstmals zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr auftritt und ferner, daß dies für beide Geschlechter zutrifft. Das mittlere Erkrankungsalter wird in neuen Statistiken für beide Geschlechter mit etwa 30 Jahren angegeben, was im Einklang mit unserem durchschnittlichen Alter von 30,3 Jahren steht.

Allerdings können wir insofern einen Geschlechtsunterschied feststellen, als daß bei den weiblichen Patienten ein erheblich größerer Prozentsatz mit 44,3% gegenüber den Männern mit 34,4% in der Altersgruppe 20-29 Jahre vorliegt, wohingegen die Männer fast zweimal so häufig wie die Frauen zwischen 30-39 Jahre erkranken.

S. POSER und G. RITTER (1980) betonen ferner, daß das mittlere Erkrankungsalter in den letzten Jahrzehnten von 26,5 auf 31,6 Jahre anstieg - dies könnte von pathogenetischem Interesse sein und sollte weiterhin beobachtet und untersucht werden.

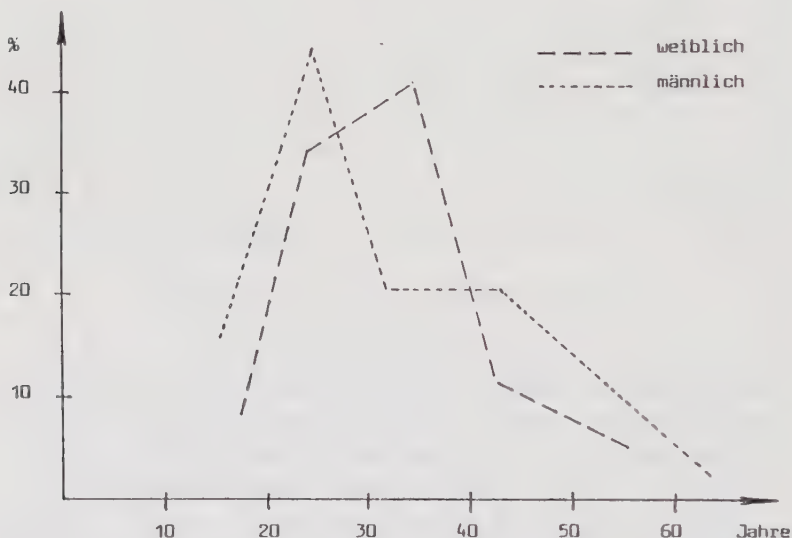


Abb. 4 Geschlechtsspezifisches Erkrankungsalter von Patienten mit Multipler Sklerose

Die Verteilung des Erkrankungsalter innerhalb der beiden Geschlechter in unserem Kollektiv folgt dem Prinzip einer Gauß'schen Kurve mit jeweils einem ausgeprägten Maximum, welches für die Frauen zwischen 30 und 40 Jahre, für die Männer zwischen 20 und 30 Jahren anzusiedeln ist, wobei sich bei letztgenannten ein Plateau zwischen dem 30.-49. Lebensjahr ergibt. Das Spektrum reicht von 11 Jahren (n=2) bis 64 Jahre (n=1).

Für das durchschnittliche Erkrankungsalter ergaben sich für die männlichen und weiblichen Patienten dieser Studie folgende Werte :

Erkrankungsalter	$\bar{x}$ (w)	$\bar{x}$ (m)
< 20	17,2	15,4
20 - 29	23,9	24,4
30 - 39	34,4	32,1
40 - 49	42,5	43,2
≥ 50	55,5	64

Tab. 13 Durchschnittliches Erkrankungsalter

Zum Vergleich mit den von uns ermittelten und soeben dargestellten Ergebnissen sei hier eine von KURTZKE (1970) zusammengestellte Literaturübersicht wiedergegeben:

Percentage frequency distributions for age at onset in multiple sclerosis.

Study	Age								N
	0-9	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70 <	
Bramwell (1917)	1.0	13.5	51.5	22.5	9.0	2.5	0	0	200
Bonduelle and Albaranes (1961)	0.7	9.7	45.5	24.1	15.2	4.8	0	0	145
Jelliffe (1904)	8.6	7.6	20.0	25.7	19.1	18.1	1.0	0	105
R. Müller (1949)	0.4	21.7	46.2	23.9	7.2	0.7	0	0	793
Ivers and Goldstein (1963)	0	11.8	36.8	24.3	10.4	0.7			144
Hyllested (1956)		10.5	37.3	32.6	19.6				2481

Tab. 14 Erkrankungsalter und Altersverteilung

Die Erkrankungsdauer unserer Patienten lag bei einem Mittelwert von 8,7 Jahren für beide Geschlechter; dabei ist anzumerken, daß eine Statistik wie die unsere, in der überwiegend hospitalisierte Patienten erfaßt wurden, stets niedriger sein wird als in einem epidemiologischen Krankengut.

Erkrankungsdauer	Anzahl(w)	Anzahl(m)	total	%(w)	%(m)	total
< 5	27	16	43	28,1	37,2	30,9
5 - 9	35	14	49	36,5	32,5	35,3
10 - 14	16	6	22	16,7	14,0	15,8
15 - 19	13	4	17	13,5	9,3	12,2
≥ 20	5	3	8	5,2	7,0	15,8
total	96	43	139	100	100	100

Tab. 15 Verteilung der Erkrankungsdauer auf männliche und weibliche Patienten

In unsere Aufstellung gehen auch die Patienten mit der Dauer "Null"-Jahre ein - dies sind also diejenigen Patienten, die 2 Schübe binnen 6 Monaten hatten.

2/3 der MS-Patienten unserer Gruppe leiden bis zu 9 Jahren an ihrer Erkrankung, der größere Teil von ihnen bereits länger als 5 Jahre. In unserem Kollektiv zeigen die Männer ein Häufigkeitsmaximum im Bereich unter 5 Jahren, dagegen liegt das der Frauen zwischen 5 und 9 Jahren.

5.3 Gesamteiweiß

5.3.1 GE und Verteilung nach Geschlecht, Alter, Dauer und Verlaufsform

Der Normalbereich für das Gesamteiweiß im Liquor liegt bzgl. der Meßmethode des Klinischen Labors im Klinikum Großhadern zwischen 20 und 45 mg/dl. Schon ein erster Blick auf die Verteilung unserer "sicheren" MS-Patienten innerhalb der einzelnen Gesamteiweißgruppen zeigt uns die für die MS recht typische Konstellation. Die Anzahl der Patienten beträgt 137; 2 Patienten entfielen aus nicht näher bekannten Gründen. Von unseren 137 Patienten weisen 23 Patienten, das sind 17%, ein Totalprotein im unteren Normbereich, also zwischen 20 und 29 mg/dl, auf, der größte Teil, 51 Patienten, also 37%, befindet sich im mittleren bis oberen Normbereich mit einem GE zwischen 30 und 39 mg/dl, und 26 Patienten, 19%, fallen in den Bereich, der der oberen Norm bzw. den erhöhten Werten (40-49 mg/dl) entspricht. So können wir zusammenfassen, daß in unserem Kollektiv 73% der MS-Patienten normale bis mäßig erhöhte Werte für Gesamteiweiß aufweisen, was mit Angaben aus der Literatur in Einklang steht. Ein stark erhöhtes GE ist allerdings eher die Ausnahme und sollte die Diagnose MS als fraglich erscheinen lassen.

Doch da sich diese Studie weniger mit Abweichungen von der Norm befassen soll als mit Schwankungen der Werte zwischen bestimmten Verteilungen (Geschlecht, Verlauf, Dauer etc.) innerhalb der MS-Patienten, wollen wir zunächst einmal die Werte zwischen männlichen und weiblichen Patienten vergleichen.

Unter den 138 Patienten mit sicherer MS waren 96 Frauen und 42 Männer; erstere weisen ein durchschnittliches Gesamteiweiß von 36,9 mg/dl auf, während bei letzteren ein Mittelwert von 46,4 mg/dl vorliegt. Statistische Hilfsmittel zei-

gen, daß dies ein signifikantes Ergebnis darstellt. (s. S. 59)

Man kann daraus ersehen, daß die Frauen signifikant niedrigere Werte für Gesamteiweiß aufweisen als die Männer unseres Kollektivs.

Anzumerken ist hier, daß wir das Signifikanzniveau auf $\alpha = 0,05$ festsetzten. Erreichte die "tail-probability" einen Wert, der darunter lag, so wurde weiter der oberste Grenzwert für den F-Wert im LEVENE-Test auf 5,0 festgelegt. Weitere Voraussetzung war die wenigstens in etwa homogene Verteilung der Fallzahlen auf die einzelnen Gruppen. War die Fallzahl sehr homogen, dagegen der F-Wert doch über 5,0, wurde dieser eher vernachlässigt.

Vergleichen wir diese Beobachtung mit der Literatur, so finden wir dies bestätigt durch ARNOLD (1966) und WÜTHRICH (1963):

	Männer		Frauen	
	sichere MS		sichere MS	
Gesamtprotein	mg%	% pathologisch	mg%	% pathologisch
eigene Untersuchung	47	88	40	59
Wüthrich u. Mitarb.	51	95	47	63

Tab. 16 ARNOLD (1966)

RIEDER (1963) und SCHULLER (1969) geben bei männlichen Patienten mit Multipler Sklerose eine bedeutsame Geschlechtsdifferenz an, indem bei ihnen die sicher MS-kranken Männer signifikant häufiger pathologische Eiweißwerte aufweisen als die Frauen.

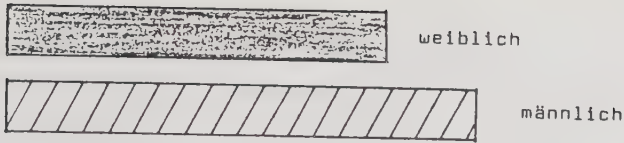


Abb. 5 Balkendiagramm GE (mg/dl) und Geschlechtsverteilung ($p \leq 0,0024$)

		♀	♂	Σ
G E	mean	37,0	46,4	39,8
	S.D.	15,4	19,1	17,1
	max.	91,0	96,0	96,0
	min.	14,0	27,0	14,0
	n	96	42	138

Tab. 17 GE (mg/dl) und Geschlechtsverteilung ($p \leq 0,0024$)

Ein Blick auf die Geschlechtsverteilung unseres Gesamtkollektivs, welches also auch die Diagnosegruppe "MS wahrscheinlich" und "MS möglich" beinhaltet, spiegelt oben genanntes Ergebnis ebenfalls wider. Vorauszuschicken ist, daß die beiden soeben erwähnten Gruppen nur ein Drittel der Fälle darstellen, während der Zweidrittel-Anteil von den Patienten mit "MS sicher" gebildet wird, wobei eine wahrscheinliche Diagnose ja eher eine MS in Betracht zieht als daß sie diese Diagnose ausschließt. Der Computer schloß 3 Patienten aus nicht näher bekannten Gründen aus, so daß 207 Patienten unseres Gesamtkollektivs verblieben.

Interessanterweise liegen die Frauen im Bereich 20-29 mg/dl Gesamteiweiß häufiger über dem Erwartungswert als die Männer, während die männlichen Patienten mit einem Gesamteiweiß > 60 mg/dl mehr als doppelt so häufig wie die weiblichen Patienten über dem Erwartungswert liegen. Es erscheint nur logisch, daß durch den größeren Anteil der Männer an erhöhtem Gesamteiweiß ein höherer Mittelwert bei den Männern zustandekommt.

LIQUOR	GESCH		TOTAL
	WEIBL	MAENNL	
<20	11	2	13
20-29	36	6	42
30-39	44	20	64
40-49	31	18	49
50-59	9	6	15
>60	11	13	24
TOTAL	142	65	207
MINIMUM ESTIMATED EXPECTED VALUE IS			4.08
STATISTIC	VALUE		D.F.
PEARSON CHISQUARE	14.197		5
			PROB.
			0.0144

Tab. 18 Chi-Quadrat-Test; Geschlechtsverteilung und Liquor-GE

Eine Altersabhängigkeit der Liquorbefunde konnten wir bei unseren MS-Patienten nicht finden; dies stimmt mit vielen anderen Untersuchungen überein. Allerdings weisen OLSSON, LINK und MÜLLER (1976) darauf hin, daß hohe Werte häufiger bei jüngerem Alter gefunden werden, was sich bei unseren Patienten ebenfalls als Trend erkennen läßt; die jüngsten Patienten (< 20) weisen höhere Mittelwerte als die älteren auf.

Diesselben Autoren konnten eine positive Korrelation zwischen dem Gehalt an Totalprotein und der Dauer der Multiplen Sklerose feststellen. Eine derartige Aussage ist uns nicht möglich, da sich bei uns keine signifikanten Unterschiede zeigen und so allenfalls ein Trend zunehmender Eiweißwerte mit steigendem Alter zu erwähnen ist.

Auch der Vergleich zwischen schubförmigem und chronisch-progredientem Verlauf konnte keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Formen aufdecken. Im Schub ($n=100$) fanden sich in unserem Kollektiv niedrigere Werte als beim chronisch-progredienten Verlauf ($n=35$), doch die ungleiche Verteilung der Varianzen und die nur geringen Unterschiede zwischen den Gesamteiweißwerten lassen keinen Schluß auf einen signifikanten Unterschied zu.

Dies entspricht der Auffassung von TOURTELLOTTE (1968), daß keine positive Korrelation zwischen klinischer Aktivität und erhöhtem Gesamteiweiß besteht.

5.3.2 Gesamteiweiß und Elektrophorese im Liquor

Für die Fraktion der Präalbumine im Liquor ergibt sich ein signifikantes Ergebnis ($p=0,0000$) für die Mittelwerte der verschiedenen GE-Gruppen. Diese verringern sich mit zunehmendem Gehalt an Totalprotein, so daß sie von durchschnittlich 7,5 mg% in der Gruppe GE < 20 mg/dl auf 2,5 mg% in der Gruppe GE ≥ 60 mg/dl abfallen.

Betrachten wir nun den Albuminanteil bei MS-Patienten ($n=137$) im Liquor im Zusammenhang mit dem Totalprotein, so finden wir einen signifikanten Unterschied der Mittelwerte ($p < 0,0417$) in den verschiedenen Gruppen (s. Abb. 6). Mit ansteigendem Gesamteiweißgehalt nimmt auch der Anteil an Albumin, angegeben in Relativprozent des GE, zu. Während bei den Patienten, deren Gesamteiweiß sich mit 20-30 mg/dl im unteren bis mittleren Normbereich befindet, ein Albuminanteil von durchschnittlich 56,6 rel% vorliegt, so steigt dieses in der Gruppe GE ≥ 60 mg/dl, also im erhöhten Bereich, auf über 62 rel% an.

Für die absolut ermittelten Albuminwerte ergibt sich kein signifikantes Ergebnis; es läßt sich jedoch feststellen, daß ein über die Norm (Norm: 10-20 mg/dl) erhöhter Wert von durchschnittlich 30,4 bzw. 46,4 mg/dl für Albumin in den GE-Gruppen 50-59 bzw. ≥ 60 mg/dl vorliegt und daß dies Ausdruck eines ansteigenden Trends ist.

Dies stellt sich graphisch folgendermaßen dar:

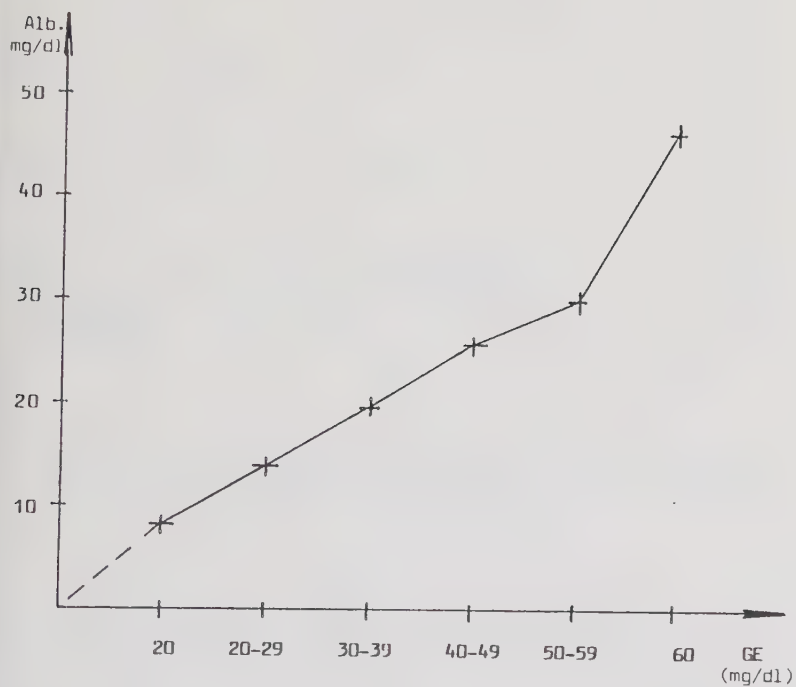
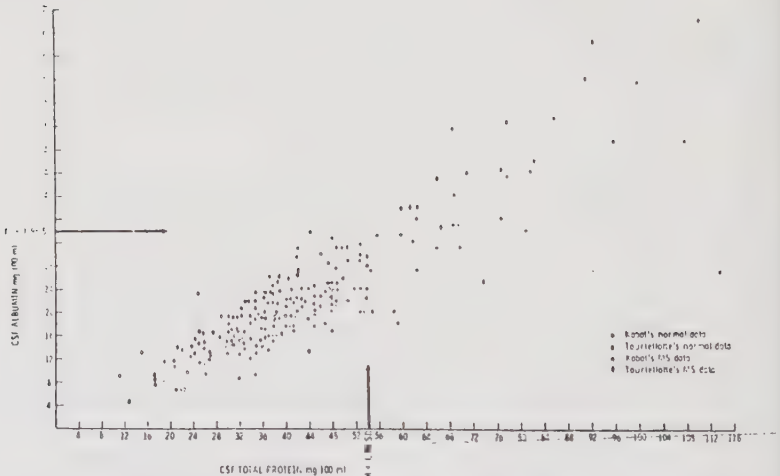


Abb. 6 Zusammenhang zwischen GE und Albumin (mg/dl)

Eben diesen Sachverhalt veranschaulichen auch KABAT et al (1948, 1950):



Correlation between csf, total protein and albumin concentration. Data Kabat et al. (1950) and the University of Michigan Medical Center. Correlation coefficients for the four sets of data as well as overall 0.91, 0.92, 0.90, 0.89 and 0.88, respectively.

**Abb. 7 Korrelation zwischen GE und Albuminkonzentration
(aus TOURTELLOTTE, 1970)**

Sie stellen fest, daß in allen Fällen mit definitiver MS und erhöhtem Gesamteiweiß die Albuminkonzentration signifikant erhöht war. Da deutlich erhöhte Albuminwerte mit hoher Wahrscheinlichkeit ein Indikator für eine gestörte Blut-Liquor-Schrankenfunktion seien, spiegeln - auf Grund der dargestellten positiven Korrelation zwischen Gesamteiweiß und Albumin - ein erhöhter Gehalt an Totalprotein ebenfalls

einen Schrankenschaden wider. Doch dieses Phänomen soll an anderer Stelle besprochen werden.

Auch FISHMAN (1957) konstatierte einen relativ größeren Prozentsatz an Albumin, wenn das Gesamteiweiß erhöht war, und er folgerte daraus, daß das Verhältnis zwischen Albumin/Gesamteiweiß mit einer Erhöhung des Gesamteiweißes allgemein ansteigt.

Nach FELGENHAUER (1974) ist dies der Rolle des Molekulargewichts bzw. der des Molekularvolumens zuzuschreiben, wie bereits erwähnt wurde.

Anders als die Albumine verhalten sich die Präalbumine, welche mit steigendem Gesamteiweiß-Anteil in signifikanter Weise abnehmen ($p=0,0000$), s. Abb. 8.

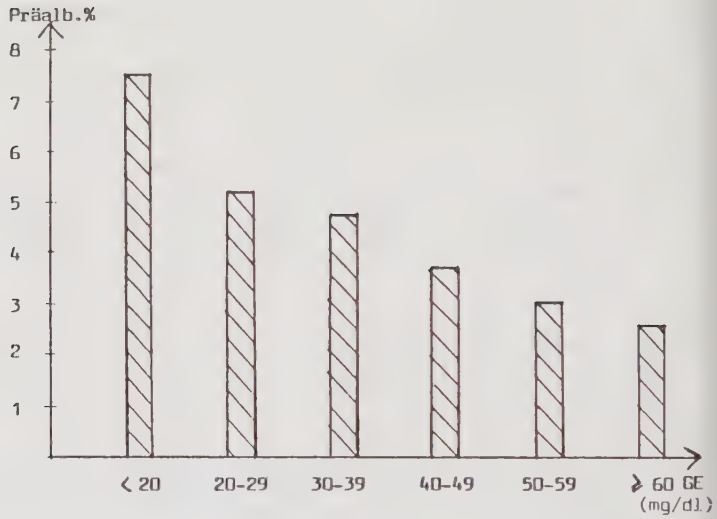


Abb. 8 Histogramm Präalbumin und Gesamteiweiß ($p = 0,0000$)

		GE (mg/dl)						
		< 20	20-29	30-39	40-49	50-59	≥ 60	Σ
P R Ä L B %	mean	7,5	5,3	4,7	3,7	3,1	2,5	4,4
	S.D.	1,6	1,1	0,9	1,1	0,7	0,9	1,6
	max.	9,8	8,2	7,1	5,9	4,7	4,3	9,8
	min.	4,7	3,8	1,8	2,1	1,7	0,9	0,9
	n	9	23	51	26	11	17	137

Tab. 19 Präalbumin und Gesamteiweiß im Liquor ($p = 0,0000$)

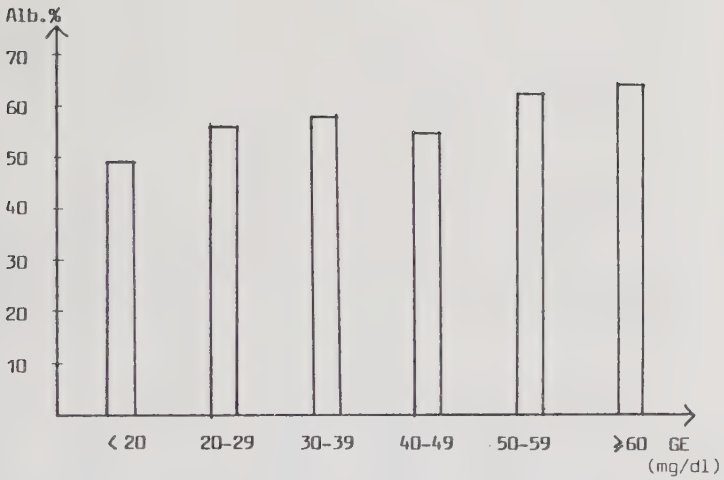


Abb. 9 Histogramm Albumin und Gesamteiweiß ($p \leq 0,0417$)

		GE (mg/dl)					
		< 20	20-29	30-39	40-49	50-59	> 60
A L B U M I N %	mean	49,4	56,6	57,2	57,2	55,0	62,4
	S.D.	17,6	13,8	7,4	7,0	7,8	6,6
	max.	61,0	76,8	76,6	67,2	67,3	79,1
	min.	4,8	5,0	36,8	34,4	41,9	52,3
	n	9	23	51	26	11	17
		Σ					
		137					

Tab. 20 Albumin und Gesamteiweiß im Liquor ($p \leq 0,0417$)

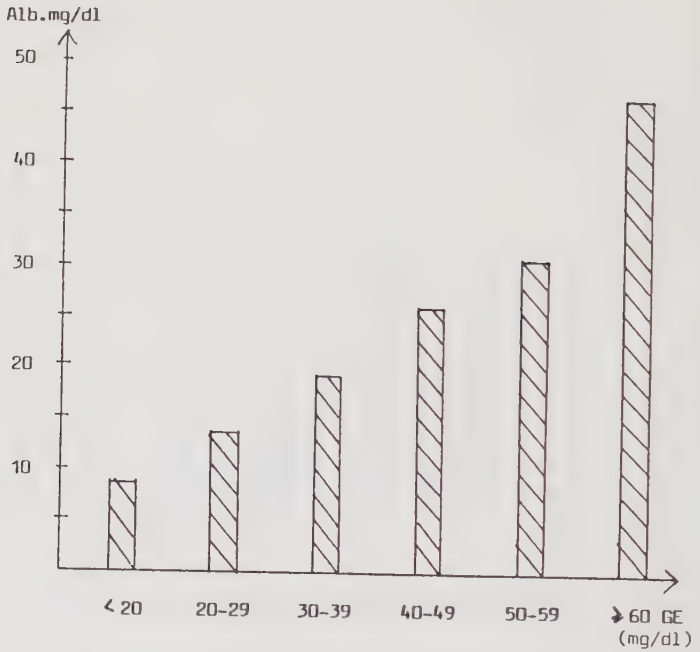


Abb. 10 Histogramm Albumin und Gesamteiweiß

		GE (mg/dl)						
		< 20	20-29	30-39	40-49	50-59	≥ 60	Σ
A L B U M I N	mean	8,1	13,7	19,4	25,8	30,4	46,4	23,2
	S.D.	3,1	3,6	3,1	3,8	5,0	9,7	11,4
	max.	11,6	19,2	28,3	32,0	36,3	64,9	64,9
	min.	0,9	1,3	11,4	15,5	21,5	31,9	0,9
	n	9	23	51	26	11	17	137

Tab. 22 Albumin (mg/dl) und Gesamteiweiß (mg/dl)

Der Vergleich der Mittelwertsunterschiede der α_1 - und α_2 -Fraktionen im Liquor ergab für beide kein signifikantes Ergebnis. Es bleibt festzuhalten, daß kaum Veränderungen mit zunehmendem Gesamteiweiß-Gehalt auftreten.

Wenden wir uns dagegen der β -Fraktion zu, so ergibt sich hier ein signifikantes Ergebnis ($p \leq 0,0118$). Liegt der Anteil der Betaglobuline bei 13,6 rel% in der Gruppe GE = 30-39 mg/dl, so fällt er bei GE-Werten zwischen 40 und 49 mg/dl bzw. zwischen 50 und 59 mg/dl auf 11,5 bzw. 11,1 rel% ab.

		GE (mg/dl)						
		< 20	20-29	30-39	40-49	50-59	≥ 60	Σ
B E T A	mean	13,7	13,3	13,6	11,5	11,1	11,6	12,7
	S.D.	2,7	3,0	3,3	2,0	2,5	4,7	3,2
	max.	17,7	18,1	23,5	15,2	16,0	23,1	23,5
	min.	10,3	5,7	8,4	8,2	6,8	5,5	5,5
	n	9	23	51	26	11	17	137

Tab. 22 Beta-Globuline (%) und Gesamteiweiß (mg/dl) ($p \leq 0,0118$)

Betrachten wir nun das Verhältnis von Gesamteiweiß und Gammaglobulin im Liquor (s. S. 71), so erkennen wir hier signifikante Unterschiede in den einzelnen Gruppen ($p \leq 0,020$). Die höchsten Werte für die γ -Fraktion finden wir im GE-Bereich 40-49 mg/dl mit 20,2 rel% und im Bereich 50-59 mg/dl mit 22,8 rel%. Daß sie gerade hier anzusiedeln sind, erscheint nur logisch, da sich ja die Multiple Sklerose gerade durch Gesamteiweißwerte im mittleren und oberen Normbereich und mäßig darüber zusammen mit erhöhten Gammaglobulinanteilen, auszeichnet, wie bereits dargestellt wurde.

In den anderen Gruppen waren die Gammaglobulin-Anteile zwar auch erhöht, jedoch in einem geringen Grade.

Ein Blick auf die Mittelwertunterschiede des Gesamteiweiß in den Gammaglobulin-Gruppen ≤ 13 , 13-16 und > 16 rel% bietet uns ein weiteres signifikantes Ergebnis ($p \leq 0,0004$). Nur 30% der Patienten weisen Werte für Gammaglobulin unter 13 rel% auf - in dieser Gruppe liegt der durchschnittliche Wert für Gesamteiweiß bei 32 mg/dl.

In der Gruppe mit 13-16 rel% γ -Globulin finden sich 23% der Patienten; sie haben ein mittleres Gesamteiweiß von 48 mg/dl, was leicht über die Norm erhöht ist. Der größte Teil unserer Patienten, 47%, ist allerdings im Bereich über 16 rel% γ -Globulin anzusiedeln; das Totalprotein weist hier einen mittleren Wert von 41 mg/dl auf, liegt also im oberen Normbereich.

70% unserer MS-Patienten haben also einen Gammaglobulin-Anteil von über 13 rel%, wobei für diese Gruppe das mittlere Gesamteiweiß bei 44 mg/dl, also im obersten Normbereich liegt.

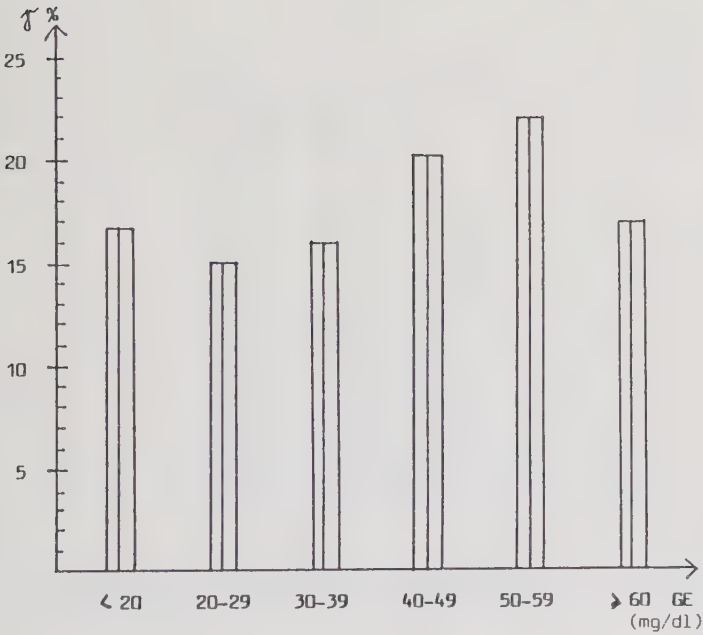


Abb. 11 Histogramm γ -Globuline und Gesamteiweiß ($p < 0,0200$)

		GE (mg/dl)						
		< 20	20-29	30-39	40-49	50-59	> 60	Σ
mean		16,7	15,1	16,1	20,2	22,8	17,3	17,5
S.D.		8,7	6,4	7,1	7,6	8,7	6,4	7,5
max.		31,3	28,4	35,2	43,4	40,8	33,3	43,4
min.		5,2	6,6	2,8	10,3	13,2	5,6	2,8
n		9	23	51	26	11	17	137

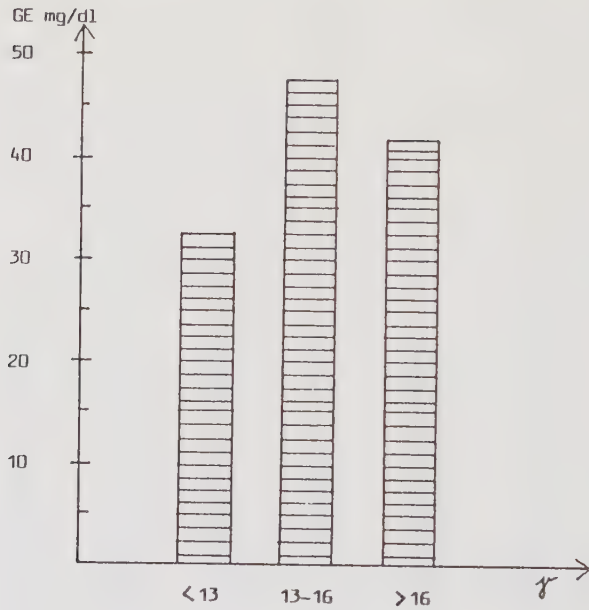


Abb. 12 Histogramm Gesamteiweiß und γ -Globuline ($p \leq 0,0004$)

		γ -Globuline			
		< 13	13-16	> 16	Σ
G E	mean	32,1	47,6	41,2	40,0
	S.D.	15,0	18,1	16,2	17,2
	max.	93,0	93,0	96,0	96,0
	min.	14,0	20,0	14,0	14,0
	n	41	31	65	137

Tab. 24 Gesamteiweiß (mg/dl) und γ -Globuline (%) ($p \leq 0,0004$)

5.3.3 Gesamteiweiß und IgG im Liquor

Hier lassen sich auf Grund des Problems der kleinen Zahl (n=38) keine manifesten Aussagen machen, festzuhalten bleibt lediglich die Tendenz des IgG im Liquor, welches mit zunehmendem Gesamteiweißgehalt ansteigt.

		GE (mg/dl)						
		< 20	20-29	30-39	40-49	50-59	≥ 60	Σ
IgG	mean	4,0	9,8	6,1	13,7	14,0	11,2	9,5
	S.D.	0,0	17,3	3,9	15,4	2,8	4,7	11,7
	max.	4,0	64,0	14,0	45,0	16,0	19,0	64,0
	min.	4,0	3,0	3,0	5,0	12,0	8,0	3,0
	n	1	12	12	6	2	5	38

Tab. 25 IgG (mg/dl) und Gesamteiweiß (mg/dl) im Liquor

5.3.4 Gesamteiweiß und Zellen im Liquor

Der Unterschied der Mittelwerte ergibt hier kein signifikantes Ergebnis, jedoch ist ein deutlicher Trend erkennbar: Mit steigendem Gesamteiweiß vergrößert sich die Zellzahl von 15/3 auf 36/3 Zellen, wobei die Randgruppen (GE < 20 und ≥ 60 mg/dl) dieser Tendenz nicht folgen. (s. S. 75)

Die durchschnittliche Pleozytose in den Gruppen GE = 40-49 mg/dl und 50-59 mg/dl mit knapp 37/3 Zellen ist circa um das Doppelte so groß wie in den übrigen Gruppen. Ein Vergleich mit der Literatur zeigt folgendes: CASTAIGNE (1972) beschreibt das häufig gemeinsame Vorkommen von Pleozytose und Gesamteiweißhöhung.

EICKHOFF (1977) fand bei Patienten mit definitiver MS in 51% eine Pleozytose und in 40,8% ein erhöhtes Gesamteiweiß; SCHULLER (1973) bemerkte gerade zu Beginn einer MS ein Ansteigen des Gesamteiweißes im Liquor gekoppelt mit einer Pleozytose.

So scheint es logisch, daß beide Befunde häufig zusammen auftreten.

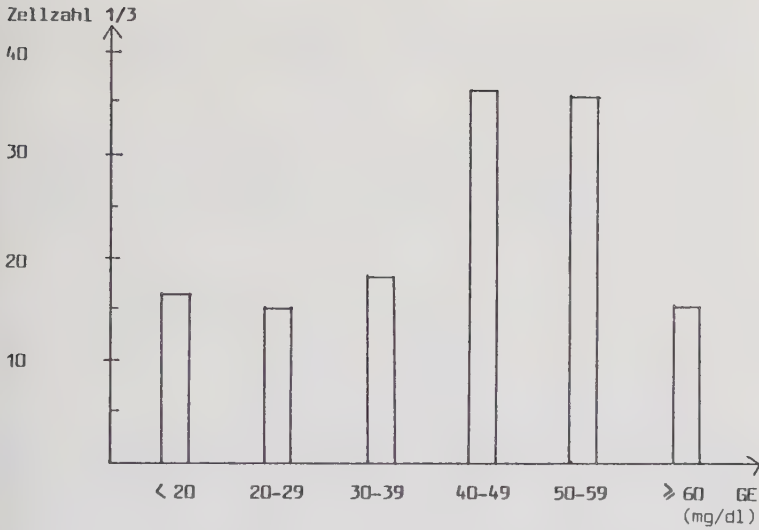


Abb. 13 Histogramm Zellzahl (1/3) und Gesamteiweiß (mg/dl) ($p \leq 0,0353$)

		GE (mg/dl)						
		< 20	20-29	30-39	40-49	50-59	> 60	Σ
Z E I L Z A H L	mean	16,9	15,2	18,3	37,0	36,8	14,8	22,1
	S.D.	13,6	14,4	16,6	58,7	29,9	16,5	30,5
	max.	39,0	42,0	66,6	295,0	84,0	73,0	295,0
	min.	0,0	0,0	0,0	2,0	3,0	0,0	0,0
	n	9	24	51	25	11	17	137

Tab. 26 Zellzahl (1/3) und Gesamteiweiß (mg/dl) ($p \leq 0,0353$)

5.4 Albumin

Der Normalbereich für Albumin im Liquor (lumbal) liegt im Labor des Klinikums Großhadern bei 0,1-0,3 mg/dl.

5.4.1 Verteilung nach Geschlecht, Alter, Dauer und Verlaufsform

Bei unseren männlichen und weiblichen Patienten können wir keine signifikanten Unterschiede feststellen. Auch wenn die Männer einen höheren Albumingehalt mit durchschnittlich 59 rel% als die Frauen mit 56% aufweisen und dieser Befund in Einklang mit dem signifikant höherem Liquor-Gesamteiweißgehalt der Männer in Vergleich zu den Frauen steht, so darf er nicht als signifikant bezeichnet werden.

Ferner ergaben sich in unserem Kollektiv keine bedeutsamen Unterschiede hinsichtlich der einzelnen Altersgruppen. Nach OLSSON, LINK und MÜLLER dagegen besteht ein positiver Zusammenhang zwischen Anstieg des Albumins und höherem Lebensalter. Diese betonen jedoch gleichzeitig, daß das Liquor-Albumin, wie übrigens auch das IgG, mit dem Gesamteiweißgehalt variiert und die Schwankungen nicht so deutlich sind, wenn die Werte in rel% angegeben werden.

Hinsichtlich der Dauer liegen bei uns keine signifikanten Unterschiede vor; zu erwähnen und mit Vorsicht zu interpretieren wäre, daß bei einer Dauer unter 5 Jahren die Mittelwerte bei ca. 58 rel% und bei einer Dauer über 20 Jahre bei ca. 61 rel% liegen, was dem Trend des Gesamteiweißes im Liquor, mit der bestehenden Erkrankungsdauer anzusteigen, entspräche.

Zur Verlaufsform läßt sich zu unserem Kollektiv (n=134) sagen, daß sich kein signifikantes Ergebnis zeigt - ein Grund mag die ungleiche Verteilung der Patienten auf die chronisch-progrediente (n=34) und die schubweise Form (n=100) sein.

Der vorliegende Trend, der im Schub höhere Mittelwerte als im chronischen Verlauf zeigt, findet seine Bestätigung in den Albuminwerten bei Patienten mit einem ersten Schub, die etwas höhere durchschnittliche Albuminwerte aufweisen als solche ohne Schub. Letztere Betrachtung bezieht sich jedoch auf alle drei Diagnosegruppen, umfaßt 208 Patienten und weist eine starke Inhomogenität der Varianzen auf.

5.4.2 Albumin und Gammaglobulin im Liquor

Hier zeigt sich bei unserem MS-Kollektiv - der Computer erfaßte 138 Patienten - ein signifikanter Mittelwertunterschied ($p = 0,0000$) für den Albumingehalt zwischen den einzelnen Gruppen der Gammafraktion. Bemerkenswert ist, daß mit steigendem Gammaglobulin-Gehalt der relative Anteil, bezogen auf das Gesamteiweiß, an Albumin abnimmt. Bei einem Mittelwert von 57 rel% für die 138 "sicheren" MS-Patienten, finden sich im Bereich < 13 und 13-16 rel% jeweils ca. 62 rel% für Albumin bei 72 Patienten, also bei 52%, während bei deutlich erhöhtem Gammaglobulin von über 16 rel% durchschnittlich 52 rel% an Albumingehalt vorliegen, was für die übrigen 66 Patienten, also 48% der MS-Erkrankten, zutrifft. (s. S. 79)

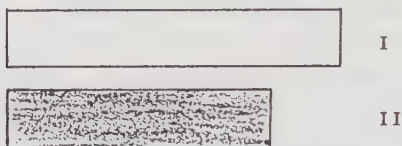
5.4.3 Albumin und autochthone Gammaglobulinproduktion

So wie sich ein signifikantes Absinken der Albuminmittelwerte (in rel%) bei erhöhtem Gammaglobulin > 16 rel% ergab, so fügt sich das folgende signifikante Ergebnis in dieses Bild ein:

Bei Vorliegen einer autochthonen Produktion von Gammaglobulinen (siehe 3.3), d.h. einem Wert über 1,3 finden wir von den 122 diesbezüglich untersuchten Patienten mit sicherer

MS bei 88 Patienten, das sind 72%, Albuminwerte, die laut der statistischen Methode mit durchschnittlich 55,5 rel% deutlich unter denen der 34 Patienten (28%), mit 63,0 rel% liegen.

Zusammenfassend läßt sich somit feststellen, daß der relative Albuminanteil mit steigendem Gammaglobulinanteil und bei einer vorhandenen autochthonen Produktion von Gammaglobulinen absinkt:



I = autochthone Produktion nicht vorhanden

II = autochthone Produktion vorhanden

Abb. 14 Balkendiagramm Albumin in % und autochthone Gammaglobulinproduktion ($p = 0,0000$)

		AUTOCHTHONE PRODUKTION		
		I	II	Σ
A L B U M I N %	mean	63,0	55,5	54,6
	S.D.	5,9	9,0	15,0
	max.	79,1	76,8	72,1
	min.	50,2	5,0	4,8
	n	34	88	16

Tab. 27 Albumin und autochthone Gammaglobulinproduktion ($p = 0,0000$)

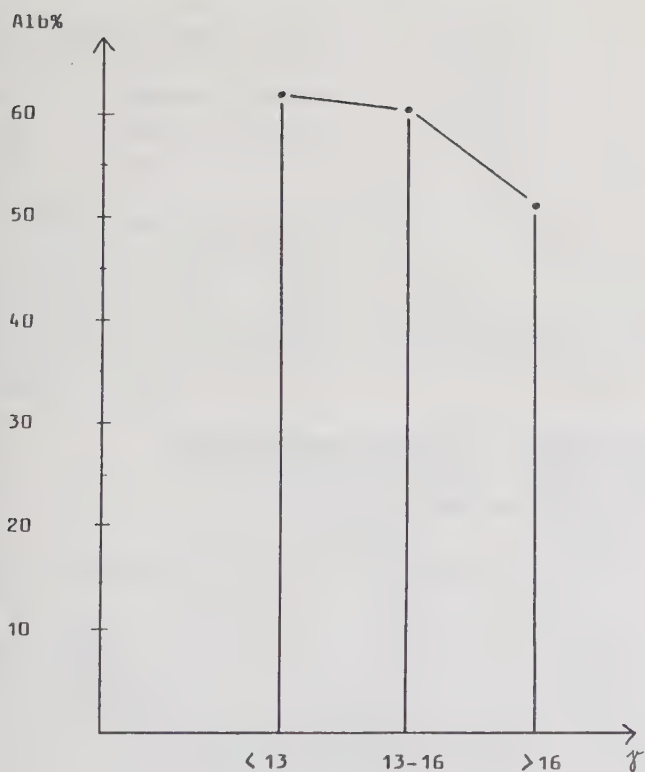


Abb. 15 Liniendarstellung γ -Globuline (%) und Albumine (%) ($p = 0,0000$)

		GAMMAGLOBULINE (%)			
		< 13	13-16	> 16	Σ
A L B	mean	62,4	61,9	51,9	57,3
	S.D.	6,6	3,3	10,6	9,7
	max.	79,1	67,3	67,1	79,1
	min.	50,2	55,6	4,8	4,8
	n	41	31	66	138

Tab. 28 γ -Globuline (%) und Albumine (%) ($p = 0,0000$)

5.5 Gammaglobulin

Wenden wir uns nun dieser Globulinfraction zu, welche nach wie vor Bedeutung in der Einteilung und Verlaufskontrolle der MS besitzt und welche zur Definition sogenannter Muster von "disease type" bei dieser Krankheit beitragen.

5.5.1 Verteilung nach Geschlecht, Alter, Verlaufsform und Dauer

Hinsichtlich der Geschlechtsverteilung lässt sich bei uns ein etwas höherer durchschnittlicher Wert von 18,2 rel% bei den Frauen gegenüber den Männern mit 15,7 rel% feststellen, welcher jedoch nicht als bedeutsam bezeichnet werden kann.



Abb. 16 Balkendiagramm γ -Globuline bei weiblichen und männlichen Patienten

		♀	♂	Σ
γ	mean	18,2	15,7	17,5
	S.D.	8,0	5,7	7,4
	max.	43,4	33,3	43,4
	min.	3,9	2,8	2,8
	n	96	42	138

Tab. 29 γ -Globuline bei weiblichen und männlichen Patienten

Eine Untersuchung mit dem Chi-Quadrat-Test (bei 138 sicher MS-Erkrankten) ergab, daß im Gammaglobulinbereich unter 13 rel% der erwartete mit dem tatsächlichen Wert bei den weiblichen und männlichen Patienten übereinstimmt, daß dagegen im Bereich zwischen 13 und 16 rel% die Männer fast doppelt so häufig vertreten sind wie zu erwarten wäre. Deutlich erhöhte Werte über 16 rel% zeigen sich dagegen vorwiegend bei den weiblichen Patienten in einem höheren Maße als nach der statistischen Zufallsverteilung zu erwarten wäre. Dies kann als eine mögliche Erklärung für die bei Frauen gefundenen höheren Werte im Vergleich zu den Männern gesehen werden.

		♀	♂	total
f	< 13	29	12	41
	13-16	15	16	31
	> 16	52	14	66
	total	96	42	138

Erwarteter Wert: 9,43
 beobachteter Wert: 9,245
 $p \leq 0,0098$

Tab. 30 Chi-Quadrat-Test: Gammaglobuline und Geschlechtsverteilung

Laut SCHMIDT und NEUMANN (1973) besteht im allgemeinen jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen männlichen und weiblichen Patienten; ebensowenig sei ein solcher bei den verschiedenen Altersstufen zu finden, was mit unserer Untersuchung übereinstimmt.

Obige Autoren konstatieren allerdings gewisse Unterschiede der Gammaglobuline in bezug auf die Verlaufsform. So nennen sie im Schub niedrigere Werte als bei der chronisch-progredienten Verlaufsform - eine Tendenz, die wir auch bei unseren MS-Patienten finden, die jedoch laut statistischer Testung nicht als signifikant bezeichnet werden kann.

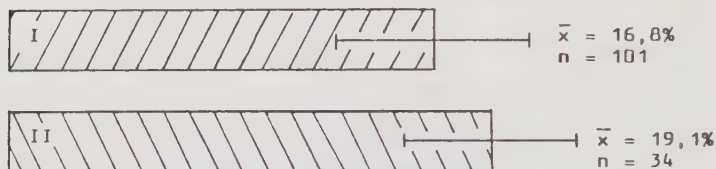


Abb. 17 Gammaglobuline bei schubförmigem (I) und chronischem (II) Verlauf

Eine Untersuchung auf Unterschiede der Gammafraktion bei unterschiedlicher Erkrankungsdauer brachte bei uns keine solchen zutage, was mit den Ergebnissen von KABAT (1948) in Einklang steht.

5.5.2 Gammaglobuline und Liquorelektrophorese

Signifikante Ergebnisse erhalten wir beim Vergleich der Mittelwertunterschiede zwischen den Gruppen der Gammaglobuline für α_1 und β im Liquor. Aus der Untersuchung der Mittelwertunterschiede für Gesamteiweiß resultiert ebenfalls ein signifikantes Ergebnis wie bereits in 5.3.2 dargestellt.

Die Gammafraktion wurde in die Gruppen < 13 rel% mit 41 Patienten (30%), 13-16 rel% mit 31 Patienten (22%) und > 16 rel% mit 66 Patienten (48%) eingeteilt, wobei alle Patienten eine sichere MS aufweisen.

Sowohl für die α_1 - als auch für die β -Fraktion zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den "Gammagruppen" dahingehend, daß bei beiden ein Absinken der Werte mit steigendem Gammaglobulin zu beobachten ist. (s. Abb. 18)

Die übrigen Parameter weisen keine bemerkenswerten Unterschiede auf, lediglich bei den α_2 -Globulinen ist eine Tendenz zu abfallenden Werten mit ansteigendem Gammaglobulin zu erwähnen.

		GAMMAGLOBULINE (%)			
		< 13	13-16	> 16	Σ
α_1	mean	3,9	3,4	3,1	3,4
	S.D.	1,0	0,9	0,7	0,9
	max.	6,9	6,1	5,1	6,9
	min.	2,5	1,9	1,3	6,9
	n	41	31	66	138

Tab. 31 γ -Globuline (%) und α_1 -Globuline (%)

		GAMMAGLOBULINE (%)			
		< 13	13-16	> 16	Σ
β	mean	14,1	12,3	12,0	12,7
	S.D.	3,8	2,3	3,0	3,2
	max.	23,5	16,7	21,9	23,5
	min.	5,7	9,0	5,5	5,5
	n	41	31	66	138

Tab. 32 γ -Globuline (%) und β -Globuline (%)

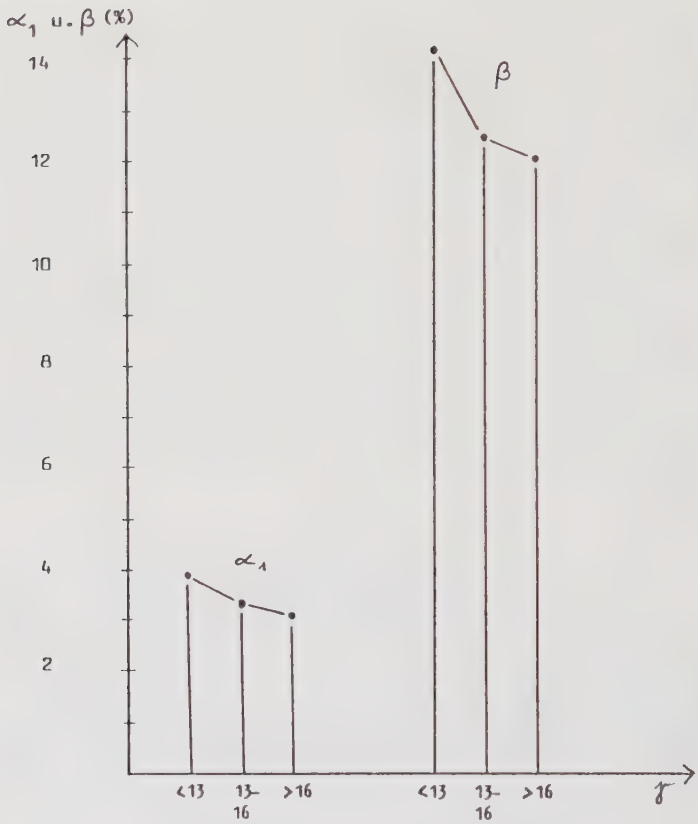


Abb. 18 Liniendarstellung γ -Globuline (%) und α_1, β -Globuline in %
 α_1 : $p = 0,0000$
 β : $p < 0,0040$

5.6 Autochthone Gammaglobulinproduktion

Wenden wir uns nun der in 3.3 und 4.3 erwähnten autochthonen Produktion von Gammaglobulinen zu.

Diese wird durch die Berechnung des sogenannten Index a ausgedrückt, der die Gammaglobuline im Serum mit denen im Liquor unter Berücksichtigung des Albuminquotienten korreliert.

Der Bewertung des Index a liegt folgender Gedanke zugrunde: mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit findet sich, abgesehen von Laborfehlern, eine autochthone Gammaglobulinproduktion im ZNS bei denjenigen Patienten, deren Anteil an Gammaglobulinen im Liquor höher ist als der im Serum. Ansonsten wäre nur ein aktiver und selektiver Transport der Proteinmoleküle vom Blut in den Liquor denkbar, wofür es jedoch keine Hinweise gibt. (REIBER, 1979).

Als kritischen Wert zur Beurteilung von I_a wählten wir:

keine autochthone Produktion:	$\leq 1,3$
autochthone Produktion:	$> 1,3$

Innerhalb unseres Patientenguts konnte der Computer an 122 Patienten mit sicherer MS-Diagnose diese Berechnung durchführen. Dabei ergab sich folgendes:

I_a	$\leq 1,3$	$> 1,3$
n	34	88

Tab. 33 I_a und Patientenanzahl

Der überwiegende Teil der MS-Kranken, nämlich 72%, weisen eine autochthone Produktion auf.

Betrachten wir nun die Gammaglobulinanteile bei beiden Gruppen, so werden wir feststellen, daß sich hier ein signifikanter Unterschied für die Mittelwerte ergibt. Diese statistische Signifikanz ($p=0,000$) erfährt allerdings dadurch eine Einschränkung, daß eine Inhomogenität der Varianzen besteht, erkenntlich am F-Wert, der im LEVENETest 17,77 beträgt. (s. S. 87)

So liegen bei den MS-Patienten ohne Schrankenstörung ($n=34$) Gammawerte von durchschnittlich 10,8 rel% vor, während die Patienten mit einer derartigen Störung ($n=88$) mittlere Gammawerte von 20,0 rel% aufweisen.

Diese Vermutung findet eine weitere Bestätigung, wenn wir in den verschiedenen Gruppen der Gammafraktion den Index I_a betrachten. Liegen die Gammaglobuline unter 13 rel%, ($n=37$), so läßt sich keine autochthone Produktion erkennen: I_a liegt bei 1,1. Im Bereich zwischen 13 und 16 rel% ($n=27$) bzw. über 16 rel% ($n=58$) dagegen wird eine solche gefunden: I_a beträgt 1,5 bzw. 3,0. Dieses Ergebnis kann als signifikant bezeichnet werden ($p \leq 0,0017$), ohne daß eine Einschränkung durch den LEVENE-Test ($F=3,44$) vorliegt.

Wenn wir die Frage nach einer Abhängigkeit zwischen erhöhten Gammawerten und einer autochthonen Produktion mittels des Chi-Quadrat-Tests überprüfen, so können wir diese dahingehend beantworten, daß eine solche Abhängigkeit besteht.

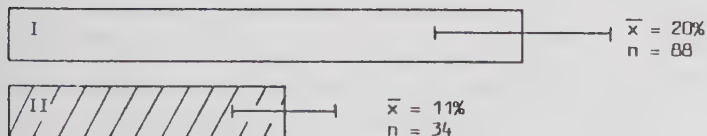
In den Bereichen für Gammaglobulin 13-16 rel% bzw. > 16 rel% finden sich jeweils mehr Fälle mit einer autochthonen Pro-

duktion als es nach der statistisch ermittelten Häufigkeit der Fall wäre. Das Ergebnis ist als hoch signifikant zu werten ($p=0,0000$):

		AUTOCHTHONE PRODUKTION		
		nicht vorhanden	vorhanden	total
n	13	25	12	37
	13-16	4	23	27
	16	5	53	58
	total	34	88	122

$p = 0,0000$

Tab. 34 Chi-Quadrat-Test; Prüfgröße autochthone Produktion



I = autochthone Produktion vorhanden
II = autochthone Produktion nicht vorhanden

Abb. 19 Gammaglobuline (%) bei vorhandener und nicht vorhandener autochthoner Produktion

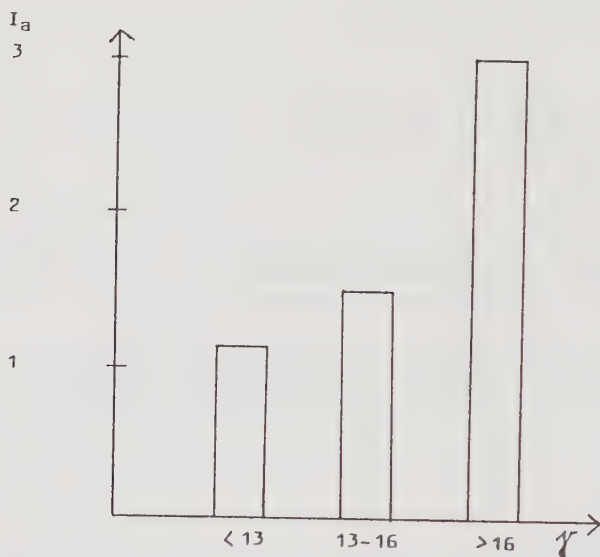


Abb. 20 I_a und γ -Globuline (%) ($p \leq 0,0017$)

GAMMAGLOBULINE					
		< 13	13-16	> 16	Σ
I_a	mean	1,1	1,5	3,0	2,1
	S.D.	0,4	0,4	3,8	2,8
	max.	1,9	3,0	30,2	30,2
	min.	0,2	1,0	0,9	0,2
	n	37	27	58	122

Tab. 35 I_a und γ -Globuline (%) ($p \leq 0,0017$)

Ein weiteres, laut statistischer Testung signifikantes Ergebnis ergibt sich für die α_1 -Globuline im Liquor, welche im Falle einer autochthonen Produktion Werte von 3,2 rel% gegenüber 3,9 rel% ohne diese aufweisen. (s. S. 91)

Während also die Gammaglobuline ansteigen, ja sogar sich fast verdoppeln, nehmen die α_1 -Globuline bei bestehender autochthoner Produktion ab. Ebenso wie die α_1 - verhalten sich die α_2 - und β -Globuline; jedoch kann hier nur eine Tendenz zu niedrigeren Werten festgestellt werden, die keine statistische Signifikanz aufweist. Daß der β/γ -Quotient bei autochthoner Produktion abnimmt, erscheint nur logisch, wenn man berücksichtigt, daß in diesem Fall die γ -Globuline stark zunehmen, die β -Globuline dagegen eine leicht abfallende Tendenz zeigen. Allerdings kann dieser Beobachtung keine statistische Signifikanz zugesprochen werden, da der LEVENE-Test einen F-Wert von 23,62 aufweist.

Ein signifikanter Unterschied der Mittelwerte ergab sich für den prozentualen Anteil an Albumin, wie bereits in 5.4.3 dargestellt. Hier sei nur kurz erwähnt, daß bei unserem Patientenkollektiv mit sicherer MS bei denen mit einer autochthonen Produktion niedrigere Werte für Albumin festgestellt wurden als bei denen ohne eine solche.

Eine Tendenz zu niedrigeren Werten bei $I_a > 1,3$ wird für die Präalbumine gefunden, allerdings ohne statistische Signifikanz.

Es bleibt zu erwähnen, daß für Gesamteiweiß und IgG ein Trend zu höheren Werten bei $I_a > 1,3$ als bei $I_a \leq 1,3$ vorliegt, analog also den Gammaglobulinen, jedoch ohne statistisch signifikant zu sein.

Ebenso ergeben sich für Alter, Erkrankungsalter und Geschlechtsverteilung keine bedeutsamen Mittelwertunterschiede.

de. Lediglich für die Dauer der Erkrankung findet sich ein solcher. Im Falle einer autochthonen Produktion von Gamma-globulinen liegt die Dauer bei durchschnittlich 7,8 Jahren, während sie ohne γ -Produktion bei 11,4 Jahren liegt!

I

II

I = autochthone Produktion nicht vorhanden

II = autochthone Produktion vorhanden

Abb. 21 Erkrankungsdauer bei nicht vorhandener und vorhandener autochthoner Produktion ($p \leq 0,0078$)

		I _a		
		$\leq 1,3$	$> 1,3$	Σ
D A U E R J	mean	11,4	7,8	8,8
	S.D.	8,0	6,1	6,8
	max.	35,0	36,0	36,0
	min.	2,0	0,0	0,0
	n	34	88	122

Tab. 36 Erkrankungsdauer bei nicht vorhandener und vorhandener autochthoner Produktion ($p \leq 0,0078$)



I = autochthone Produktion nicht vorhanden

II = autochthone Produktion vorhanden

Abb. 22 Balkendiagramm α_1 -Globuline (%) und autochthone Produktion

		I_a		
		$\leq 1,3$	$> 1,3$	Σ
α_1	mean	3,9	3,2	3,4
	S.D.	1,0	0,8	0,9
	max.	6,9	5,6	6,9
	min.	2,5	1,3	1,3
	n	34	88	122

Tab. 37 α_1 -Globuline (%) und autochthone Produktion ($p \leq 0,0001$)

5.7 Relatives Immunglobulin G: IgG/GE und IgG/Albumin

Die Verteilung auf weibliche und männliche Patienten ergibt nur geringfügige Mittelwertunterschiede, welche bei den Frauen etwas höher liegen.

Betrachten wir die verschiedenen Altersstufen, so finden wir eine abnehmende Tendenz sowohl für IgG im Verhältnis zu GE als auch zu Albumin.

Der gleiche Trend zeigt sich auch bei der Dauer der Erkrankung; die kürzer bestehenden Fälle weisen höhere relative IgG-Anteile auf als die länger bestehenden.

Was die Verlaufsformen betrifft, so ist festzustellen, daß der Quotient IgG/GE einen höheren mittleren Wert beim Schub gegenüber der chronischen Form aufweist als der Quotient IgG/Albumin, welcher im Schub eher einen niedrigeren Durchschnittswert zeigt. Dies fügt sich recht logisch in die bereits dargestellten Ergebnisse, daß das Liquor Gesamteiweiß im Schub niedriger ist als beim chronischen Verlauf, während es sich beim Albumin umgekehrt verhält.

Wenn wir diese Quotienten auf ihr Verhalten im Falle einer intakten bzw. einer gestörten Blut-Hirn-Schrankenfunktion hin untersuchen, so läßt sich - allerdings auch hier nur tendenziell - festhalten, daß die durchschnittlichen Werte für beide Quotienten bei angenommener intakter BBB höher liegen als im Falle einer gestörten Schrankenfunktion. Dies steht in Einklang mit den im folgenden beschriebenen Ergebnissen, welche sowohl für GE als auch für Albumin im Liquor höhere Werte bei gestörter als bei intakter BBB beschreiben, wobei dieses Ergebnis für Albumin statistisch signifikant ist.

Die in diesem Abschnitt beschriebenen Untersuchungen sind Ergebnisse einer verhältnismäßig geringen Stichprobengröße und können daher nur eine Tendenz aufzeigen ohne Anspruch auf Allgemeingültigkeit zu erheben.

5.8 Störung der Blut-Liquor-Schranke

Um den Anteil der Gammaglobuline, der einer gestörten BBB zuzuschreiben ist, von dem der autochthon gebildeten Gammaglobuline zu trennen, wurde der in 3.3 besprochene Quotient zur Untersuchung der Schrankenfunktion gebildet.

Nach FELGENHAUER (1974) und REIBER (1980) ergeben sich folgende Maßstäbe zur Bewertung:

BBB normal	:	$\leq$	7,4
BBB gestört	:	$>$	7,4

Zunächst verglichen wir die BBB-Funktion zwischen unseren drei Diagnosegruppen. Der Computer konnte von den 210 untersuchten Patienten 153 zu diesem Zweck auswählen. Das Ergebnis ist zwar statistisch nicht signifikant, soll aber dennoch kurz besprochen werden:

	MS sicher (n=100)	MS wahrscheinlich (n=38)	MS möglich (n=15)
BBB	$\bar{x} = 5,9$ $s = 7,5$	$\bar{x} = 6,1$ $s = 6,1$	$\bar{x} = 5,0$ $s = 2,2$

Unter Berücksichtigung der erheblichen Standardabweichungen ergeben sich für die sichere und mögliche Diagnose Werte, die über denen der möglichen Diagnosegruppen liegen, welche ja die unklaren Fälle betrifft, bei denen eine MS aber nicht ausgeschlossen werden konnte. So läßt sich unter dem erwähnten Vorbehalt, daß dieses Ergebnis nicht signifikant ist und keinen Anspruch auf Allgemeingültigkeit erhebt, die Tendenz feststellen, daß der Quotient zur Charakterisierung der BBB höhere Werte bei der sicheren und bei der wahrscheinlichen als bei der möglichen Diagnosegruppe aufweist.

Vielleicht ist dies ein Hinweis darauf, daß die BBB häufiger in den Fällen gestört ist, in denen eine Multiple Sklerose eher ein- als auszuschließen ist.

Von den 100 sicheren MS-Patienten unseres Kollektivs, die auf die Schrankenfunktion untersucht wurden, ergibt sich bei 83 Patienten, also bei 83%, eine intakte, bei 17 Patienten, also bei 17%, eine gestörte Schranke, was mit den Angaben der Literatur - wie bereits besprochen - in Einklang steht.

Das nicht signifikante Ergebnis des durchgeführten Chi-Quadrat-Test läßt zumindest folgende Schlußfolgerung zu:

Wenn eine Diagnose nach unseren Kriterien als möglich, wahrscheinlich oder sicher erachtet wird, kann die Blut-Hirn-Schranke nicht als differentialdiagnostisches Kriterium herangezogen werden, da es keine Abhängigkeit zwischen der Auftretenshäufigkeit der Störung und den verschiedenen Diagnosegruppen gibt.

***** OBSERVED FREQUENCY TABLE 1			
DIAGN	BBB2		TOTAL
	NICHTIGES	GESTÖRT	
MOEGL	13	2	15
WAHRSC	31	7	38
SICHER	83	17	100
TOTAL	127	26	153

Abb. 23 Kontingenztafel BBB und Diagnosegruppen

Dies war der Grund, daß wir bei der Untersuchung der Blut-Hirn-Schranke alle 3 Diagnosegruppen betrachteten, wobei der Computer bei 153 Patienten die Berechnung zur Schrankenfunktion anstellen konnte.

Hinsichtlich Alter, Dauer und Verlaufsform lassen sich diesmal - bezogen auf die Patienten mit sicherer MS - keine erwähnenswerten Unterschiede in der Schrankenfunktion feststellen. Lediglich in der Geschlechtsverteilung zeigt sich - allerdings nicht signifikant - ein Überwiegen der Schrankenstörung (BBB=8,1) bei den männlichen (n=32) gegenüber den weiblichen Patienten (n=68, BBB=4,9).

Wenden wir uns nun den 153 Patienten zu, die computertechnisch aus unserem Gesamtkollektiv ausgewählt und hinsichtlich einer Schrankenstörung untersucht wurden.

Beim Vergleich der Mittelwerte für Gesamteiweiß zeigt sich ein deutlicher Unterschied, allerdings ist die Standardabweichung hier so groß, daß dieser nicht als signifikant bezeichnet werden kann. Jedoch ist die Tendenz festzuhalten, daß bei einer Schrankenstörung die durchschnittlichen Werte bei ca. 68 mg/dl liegen, während sie bei nicht gegebener Störung bei ca. 35 mg/dl Gesamteiweiß im Liquor anzusiedeln sind:

		BBB		
		<7,4	>7,4	Σ
G E	mean	34,8	68,0	40,4
	S.D.	10,4	18,2	17,3
	max.	61,0	95,0	95,0
	min.	14,0	28,0	14,0
	n	127	26	153

Tab. 38 BBB und Gesamteiweiß im Liquor (mg/dl)

Für das Liquor-Albumin können wir diese Tendenz als signifikant - laut statistischer Testung - bezeichnen ($p \leq 0,003$).

Die mittleren Albuminwerte liegen bei ca. 57 rel% falls keine und bei ca. 63 rel% falls eine Schrankenstörung vorhanden ist:



I = Schrankenfunktion gestört

II = Schrankenfunktion intakt

Abb. 24 Balkendiagramm Schrankenfunktion und Albumin im Liquor (%) ($p \leq 0,0030$)

		888		
		< 7,4	> 7,4	Σ
A L B U M I N %	mean	57,1	62,5	58,0
	S.D.	8,8	5,6	8,6
	max.	76,8	79,1	79,1
	min.	5,0	52,4	5,0
	n	127	26	153

Tab. 39 Schrankenfunktion und Albumin im Liquor (%) ($p \leq 0,0030$)

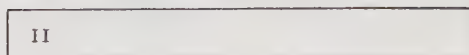
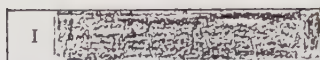
Anders dagegen verhalten sich die Präalbumine, deren durchschnittliche Werte mit 3,1 rel% bei einer Schrankenstörung niedriger liegen als ohne, wo sie 4,6 rel% aufweisen. (s. S. 98) Dieses Ergebnis ist statistisch signifikant. ($p = 0,0000$)

Wie auch die Präalbumine verhalten sich die β -Globuline (s. S. 98), bei denen im Falle einer geschädigten BBB die Mittelwerte bei 11,3 rel% liegen, während sie bei intakter Schranke einen mittleren Wert von 13,2 rel% anzeigen. ($p \leq 0,0103$)

Für die übrigen Variablen konnten keine signifikanten Mittelwertunterschiede gefunden werden. So bleibt nur ein bedeutsames Ergebnis des Chi-Quadrat-Tests ($p \leq 0,0318$) zu erwähnen. Wir untersuchten bei 153 Patienten aller Diagnosegruppen eine eventuell bestehende Abhängigkeit zwischen der Schrankenfunktion und den auftretenden Symptomen, also den diskreten Daten. Es ergab sich nur in einem Fall eine Abhängigkeit, die statistisch signifikant war: Bei intakter BBB sind die peripheren Nerven häufiger als erwartet nicht betroffen, anders formuliert, es scheint eine Abhängigkeit zwischen intakter Schranke und intakten peripheren Nerven zu bestehen. Ist die Schrankenfunktion dagegen gestört, so sind die peripheren Nerven häufiger als zu erwarten wäre, betroffen.

		PERIPHERE NERVEN		
BBB		nicht betroffen	betroffen	total
n	nicht gestört	113	14	127
	gestört	19	7	26
	total	132	21	153

Tab. 40 Kontingenztafel BBB und periphere Nerven ($p \leq 0,0318$)



I = Schrankenfunktion gestört

II = Schrankenfunktion intakt

Abb. 25 Balkendiagramm Schrankenfunktion und Präalbumine (%)
($p = 0,0000$)

		B B B		
		$\leq 7,4$	$> 7,4$	Σ
P	mean	4,6	3,1	4,4
R	S.D.	1,6	1,1	1,6
Ä	max.	9,8	4,9	9,8
A	min.	1,8	1,7	1,7
L	n	127	26	153
B				

Tab. 41 Schrankenfunktion und Präalbumine (%) ($p = 0,0000$)

		B B B		
		$\leq 7,4$	$> 7,4$	Σ
Ø	mean	13,2	11,3	12,9
E	S.D.	3,4	3,4	3,5
T	max.	25,4	23,1	25,4
A	min.	5,7	5,5	5,5
	n	127	26	153

Tab. 42 Schrankenfunktion und β -Globuline (%) ($p \leq 0,0103$)

5.9 Auftretenshäufigkeit der untersuchten Symptomgruppen in den verschiedenen Diagnosegruppen

Bei unserem Gesamtkollektiv (n=210) wurden bestimmte Symptome untersucht und mit Hilfe des Chi-Quadrat-Testes auf ihre Abhängigkeit statistisch überprüft.

In folgenden Fällen konnte die Nullhypothese

$$H_0: \text{Anzahl der Patienten mit dem untersuchten Symptom} = \text{Anzahl der Patienten ohne das untersuchte Symptom}$$

verworfen werden

und die Hypothese

$$H_1: \text{Anzahl der Patienten mit dem untersuchten Symptom} \neq \text{Anzahl der Patienten ohne das untersuchte Symptom}$$

bestätigt werden.

So können wir die Aussage machen:

5.9.1 Das Auftreten von spastischen Symptomen ist nicht unabhängig von der Diagnose. Je sicherer die Diagnose ist, umso mehr Fälle mit spastischen Befunden sind vorhanden.

Es ergibt sich eine Prüfgröße $\chi^2 = 21.822$, d.h. das Testergebnis ist bei 2 Freiheitsgraden und bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 5\%$ ($p = 0,0000$) signifikant.

DIAGN	SPASTIK		
	HYORN	VORN	TOTAL
MOEGL	11	9	20
WAHRSC	22	28	50
SICHER	24	115	139
TOTAL	57	152	209
MINIMUM ESTIMATED EXPECTED VALUE IS			5.45
STATISTIC	VALUE		D.F.
PEARSON CHISQUARE	21.822		2
			PROB.
			0.0000

Tab. 43 Kontingenztafel Diagnosegruppen und Spastik

5.9.2 Das Auftreten von vegetativen Beschwerden, Blasen- und Mastdarmstörungen ist nicht unabhängig von der Diagnose; es hängt also von dieser ab.

Die Prüfgröße χ^2 ist 18,876, d.h. das Testergebnis ist bei 2 Freiheitsgraden und bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 5\%$ ($p < 0,0001$) signifikant.

DIAGN	BDS		TOTAL
	NVORH	VORH	
MOEGL	16	4	20
WAHRSCH	26	25	51
SICHER	45	94	139
TOTAL	87	123	210
MINIMUM ESTIMATED EXPECTED VALUE IS			8.29
STATISTIC	VALUE		D.F.
PEARSON CHISQUARE	18.876		2
			PROB.
			0.0001

Tab. 44 Kontingenztafel Diagnosegruppen und Störungen der Blasen- und Mastdarmfunktion

5.9.3 Die Auftretungshäufigkeit eines Nystagmus hängt von der Diagnose ab. Je sicherer die Diagnose, umso mehr Fälle sind mit dem Symptom Nystagmus vorhanden.

Das Ergebnis ist ebenfalls signifikant ($p < 0,0091$)

DIAGN	NYSTAG		TOTAL
	NVORH	VORH	
MOEGL	14	6	20
WAHRSCH	36	15	51
SICHER	67	72	139
TOTAL	117	93	210
MINIMUM ESTIMATED EXPECTED VALUE IS			8.86
STATISTIC	VALUE		D.F.
PEARSON CHISQUARE	9.407		2
			PROB.
			0.0091

Tab. 45 Kontingenztafel Diagnosegruppen und Nystagmus

5.9.4 Auch der Befall der Hirnnerven ist nicht unabhängig von der Diagnose, sondern hängt mit ihr zusammen. Je sicherer die Diagnose MS ist, umso häufiger sind die Hirnnerven betroffen.

Das Testergebnis ist statistisch signifikant ($p \leq 0,0114$)

DIAGN	HIRNNERV		
	NVORH	VORH	TOTAL
MOEGL	14	6	20
WAHRSC	26	25	51
SICHER	52	87	139
TOTAL	92	118	210
MINIMUM ESTIMATED EXPECTED VALUE IS			8.76
STATISTIC			VALUE D.F. PROB.
PEARSON CHISQUARE			8.951 2 0.0114

Tab. 46 Kontingenztafel Diagnosegruppen und Hirnnervensymptome

5.9.5 Schließlich ergab sich für das Auftreten von Sensibilitätsstörungen eine signifikante ($p \leq 0,0179$) Abhängigkeit von der Diagnosegruppe. Umso sicherer die Diagnose MS, umso häufiger liegen Störungen der Sensibilität vor.

DIAGN	SENSST		
	NVORH	VORH	TOTAL
MOEGL	9	11	20
WAHRSC	14	37	51
SICHER	25	114	139
TOTAL	48	162	210
MINIMUM ESTIMATED EXPECTED VALUE IS			4.57
STATISTIC			VALUE D.F. PROB.
PEARSON CHISQUARE			8.043 2 0.0179

Tab. 47 Kontingenztafel Diagnosegruppen und Sensibilitätsstörungen

5.10 Liquorprofil und erster Schub bei MS

Der Computer konnte 21 Patienten aus dem Gesamtkollektiv ($n=210$) auswählen, bei denen ein erster Schub von uns vermutet wurde. Wir wählten die Patienten nach folgenden Kriterien aus: 1.) die Diagnose wurde als sicher oder wahrscheinlich befunden, 2.) die Dauer seit Erkrankungsbeginn lag unter einem halben Jahr; diese Variable war für den Computer mit "0" verschlüsselt. Ferner richteten wir uns auch nach der Beurteilung der Krankenakte; Bemerkungen wie "dringender Verdacht auf 1. Schub einer MS" veranlaßten uns, einen derartigen Fall in diese Untersuchung aufzunehmen.

Bei der Ermittlung von Unterschieden der Mittelwerte zwischen den Patienten mit 1. Schub ($n=21$) und den restlichen MS-Kranken ($n=188$) ist zu beachten, daß auf Grund der Inhomogenität der Varianzen kaum signifikante Ergebnisse zutage treten können. Jedoch sollen die beobachteten Trends hier kurz beschrieben werden.

Auch wenn sich für die Altersverteilung ein signifikantes ($p \leq 0,0001$) Ergebnis zeigt, so ist diesem keine weitere Bedeutung beizumessen, da es nur allzu logisch erscheint, daß die Patienten mit einem ersten Schub jünger ($\bar{x} = 28$ Jahre) sind als solche ($\bar{x} = 38$ Jahre), deren Krankheit schon seit längerem bekannt ist; wie wir bereits in 5.2. sahen, liegt die mittlere Erkrankungsdauer der sicher MS-Kranken ($n=139$) ja bei 8,7 Jahren.

Bemerkenswert ist, daß sich eine Tendenz zu höheren mittleren Gesamteiweißwerten im ersten Schub gegenüber den Patienten ohne ersten Schub feststellen läßt. Erstere weisen durchschnittlich 43 mg/dl Gesamteiweiß auf, letztere 39 mg/dl.

		1. SCHUB		
		nein	ja	Σ
G E	mean	39,4	43,5	39,9
	S.D.	18,0	21,2	18,4
	max.	148,0	95,0	148,0
	min.	12,0	21,0	12,0
	n	186	21	207

Tab. 4B Erster Schub und Gesamteiweiß im Liquor (mg/dl)

Ebenso zeigt sich, daß die Liquor-Albuminwerte im ersten Schub tendenziell einen höheren Mittelwert aufweisen als ohne diesen; sie verhalten sich also ähnlich dem Gesamteiweiß.

Die Präalbumine dagegen zeigen einen umgekehrten Trend: im ersten Schub liegen sie niedriger - jedoch ist dies ebenfalls als nicht signifikant zu bezeichnen.

Für α_1 und α_2 im Liquor läßt sich lediglich die Aussage machen, daß kaum Mittelwertunterschiede festzustellen sind; gleiches gilt für die β -Globuline im Liquor, die im ersten Schub andeutungsweise etwas höher liegen, während die Gammaglobuline minimal tiefer liegen.

Diese Tendenz zeigt auch das Liquor-IgG:

		1. SCHUB		
		nein	ja	Σ
I g G	mean	9,5	5,0	9,0
	S.D.	10,8	3,9	10,3
	max.	64,0	11,0	64,0
	min.	2,0	0,0	0,0
	n	49	6	55

Tab. 49 Erster Schub und IgG im Liquor (mg/dl)

Daß der Quotient IgG/Albumin im Liquor die Tendenz zeigt, im Schub abzunehmen, sollte nicht verwundern, wenn man obige Ergebnisse für IgG und Albumin im ersten Schub betrachtet.

Es soll hier abschließend nochmals darauf hingewiesen werden, daß diese Ergebnisse eine beachtliche Inhomogenität der Varianzen aufweisen und infolgedessen nur in der Tendenz zu allgemeingültigen Aussagen veranlassen können.

6. DISKUSSION

Auch wenn bis heute noch keine befriedigenden Erklärungen zur Pathogenese der MS gefunden wurden, so könnten uns Unterschiede in der Geschlechtsverteilung wegweisende Erkenntnisse in Ätiologie und Prognose gewisser Konstellationen der Multiplen Sklerose liefern. Signifikant häufiger und deutlich höher liegen bei unserem MS-Kollektiv die durchschnittlichen Werte für Liquor-Gesamteiweiß bei den Männern im Vergleich zu den weiblichen Patienten.

Eben diese Aussage machten bereits IZIKOWITZ (1941), DENCKER (1961, 1963), CASTAIGNE (1971) und AHONEN (1978). Auch RIEDER (1963) und SCHULLER (1968, 1973) trafen diese Feststellung für das Liquor-Gesamteiweiß, betonten aber, daß dieser Geschlechtsunterschied nicht auf Gammaglobuline zuträfe, was auch wir mittels unserer Untersuchung fanden.

Während AHONEN (1978) für Albumin im Liquor bei Männern signifikant höhere Werte findet, können wir dies nur tendenziell bestätigen. Übereinstimmend mit ihm finden wir für IgG im Liquor keinen Geschlechtsunterschied.

Interessant ist, daß nach SCHULLER (1973) zu Beginn einer MS Gesamteiweiß, Albumin, γ -Globuline und Lymphozyten bei den männlichen MS-Patienten stärker erhöht sind als bei den weiblichen, was sich jedoch im fortschrittenen Stadium bei beiden Geschlechtern nivelliert.

Was das Lebensalter der Patienten angeht, so zeigt sich in unserem MS-Kollektiv ein höherer Gehalt an Gesamteiweiß in jüngeren Jahren, was auch OLSSON, MÜLLER und LINK (1976) bemerkten. Hierbei muß deutlich unterschieden werden zwischen dem Gesamteiweiß bei Gesunden, welches mit dem Alter im allgemeinen zunimmt und dem Totalproteingehalt innerhalb eines MS-Kollektivs, wie in unserem Fall.

Daß in jugendlichen und jungen Jahren die Immunabwehr und -regulation am stärksten ausgeprägt ist, ist eine allgemein

akzeptierte Tatsache, ebenso wie man heute weiß, daß gerade die thymusabhängige Immunität und die Thymosinblutspiegel vom 45. Lebensjahr deutlich absinken, während sie vor dem 8. Lebensjahr noch nicht vollständig ausgebildet sind. So erscheint es nur logisch, daß wir auch bei unseren Patienten im jüngeren Alter, also unter 20 und zwischen 20 und 30 Jahren, eine stärkere Immunantwort als zu einem späteren Altersabschnitt finden. Dies drückt sich bei uns in den tendenziell erhöhten IgG-Quotienten und der mit ihnen korrelierenden erhöhten Zellzahl aus. Ebenso wie OLSSON (1976) konnten auch CHRISTENSEN, CLAUSEN und FOG (1978) einen Zusammenhang zwischen IgG-Anstieg im Liquor und relativ frühem Lebensalter erkennen.

Eine andere Feststellung dagegen traf TOURTELLOTTE (1975, 1978), indem er eine höhere IgG-Syntheserate mit zunehmendem Alter postulierte und vor kurzem auch SCHULLER und SAGAR (1983), welche keine signifikante Korrelation zwischen Alter und IgG-Synthese finden konnten.

An dieser Stelle möchte ich auf die Bedeutung hinweisen, die man der Tatsache, daß das Patientengut unterschiedlich ausgewählt wurde, zukommen lassen sollte - so werden sich die Werte in einem älteren und seit längerem beobachteten Patientenkollektiv anders darstellen als bei erstmals auftretenden Symptomen.

Ferner ist es wichtig, zwischen der Tatsache, daß in höherem Alter beim Gesunden die Werte für Gesamteiweiß ansteigen und dem Sachverhalt, daß bei MS-Patienten diese gerade in jüngeren Jahren erhöht sind und in zunehmendem Alter dadurch an Aussagekraft verlieren, zu unterscheiden.

Ähnlich verhält es sich mit der Dauer der Multiplen Sklerose; in den seit kurzem bestehenden Fällen konnten wir tendenziell höhere Werte für die relativen IgG-Anteile finden; dies steht in Einklang mit OLSSON, MÜLLER und LINK (1976), welche eine kurze Dauer mit einer starken Immunantwort verbinden.

SCHULLER und DELASNERIE (1973) beschreiben einen signifikanten Anstieg für Albumin im Liquor bei weiblichen Patienten und einen generellen allerdings nicht signifikanten Anstieg für Gesamteiweiß im Liquor nach 5 Krankheitsjahren. Auch wenn wir dies tendenziell bestätigen können, so sei nochmals darauf hingewiesen, daß Gesamteiweiß und Albumin im Liquor im allgemeinen auch bei Gesunden mit zunehmendem Alter ansteigen.

Interessant ist unser Ergebnis, welches kaum einen Unterschied der durchschnittlichen Gammaglobulinwerte mit zunehmender Erkrankungsdauer zeigt. Diese halten sich über lange Zeit hinweg relativ konstant im erhöhten Bereich und sind wenig abhängig von Variablen wie Dauer, Behandlung etc. Dies steht in Einklang mit VAHR (1942), LATERRE (1970) und SCHULLER sowie SAGAR (1983).

CASTAIGNE (1971) dagegen fand nach 5 Jahren Dauer häufiger eine Gammaglobulinerhöhung im Liquor, ebenso konnten CHRISTENSEN, CLAUSEN und FOG (1978) eine IgG-Erhöhung und deren Korrelation mit längerer Dauer nachweisen, wobei dies jedoch anhand der zunehmenden Werte in höherem Alter zu relativieren ist.

Hinsichtlich der Verlaufsform, der Aktivität und der Beurteilung dieser Parameter finden sich divergierende Meinungen, die im folgenden kurz dargestellt werden sollen.

Unsere MS-Patienten zeigen bei schubförmigem niedrigere Werte für Gesamteiweiß und Gammaglobuline als bei chronischem Verlauf, was der Aussage von SCHMIDT und NEUMANN (1973) entspricht, die hier "bisweilen" einen Abfall im Schub beobachteten. Auch SCHULLER (1973) beschreibt in der frühen Phase ein Absinken von GE und γ -Globulinen, welches jedoch nach Jahren, also im fortgeschrittenem Stadium, oftmals in höhere Werte gegenüber der Anfangsphase umschlägt.

Es soll unbedingt darauf hingewiesen werden, daß "niedrig" oder "höher" sich nicht auf Normalwerte bei gesunden Patienten bezieht, sondern auf die miteinander zu vergleichenden Gruppen. Bei der Diskussion und Interpretation der Ergebnisse bemühten wir uns, Klarheit in sprachlichen Formulierungen und Definitionen zu schaffen.

Bemerkenswerterweise findet sich bei unserer Untersuchung des ersten Schubs eine Tendenz zu erhöhten Gesamteiweiß und Albuminwerten. Man könnte daraus ableiten, daß es wichtig ist, zwischen "schubweisem Verlauf" und "ersten Schub" zu unterscheiden, und daß eine sorgsame Interpretation der Liquorprofile einen wesentlichen Beitrag dazu leisten könnte.

Vorliegende Ergebnisse könnten einen Hinweis darauf geben, daß nach mehreren Schüben im Sinne einer "Verbrauchsreaktion" gewisse Parameter absinkende Tendenz zeigen, während sie im ersten Schub als erstmaliger Ausdruck des immunologischen Geschehens gestört sind.

Daß die IgG-Werte im ersten Schub kaum eine Veränderung zeigen, steht in Einklang mit folgender Beobachtung von POSER und RITTER: "Ein für die MS typisches, aber nicht pathognomonisches Liquorprofil wäre zu Beginn der Erkrankung ein normales oder höchstens leicht erhöhtes Gesamteiweiß und eine noch fehlende IgG-Erhöhung. Im weiteren Verlauf steigt das IgG an!" (1980)

So sollte man vielleicht künftig die Angabe "schubweiser Verlauf" differenzierter betrachten und unter diesem Aspekt auch die zum Teil widersprüchlichen Ergebnisse sehen. So beschreibt LAMOUREUX (1975), daß in der akuten Phase 2,6fach höhere IgG- und 4fach höhere Gammaglobulinwerte gegenüber der Norm in der akuten Phase gefunden wurden, wobei nicht ersichtlich ist, ob dies ein wiederholt oder erstmals auftretendes akutes Geschehen ist.

OLSSON und LINK (1976) beschreiben, daß während sog. attacks" erhöhte IgG-Werte auftreten, KABAT (1948) beobachtete ebendies für die Fraktion der Gammaglobuline im Liquor. SCHULLER und SAGAR (1983), die erwähnen, daß keine signifikante Korrelation zwischen Aktivität und IgG-Synthese bestehe, finden allerdings bei chronischem Verlauf höhere Werte für IgG als bei schubförmigem Verlauf. Die Bezeichnung "Verlauf" könnte uns ein Hinweis sein, daß es sich hier um ein länger bestehendes Krankheitsbild handelt; dies würde unsere oben dargestellte Theorie bekräftigen.

Eine plausible Erklärung für die IgG-Erhöhung auch außerhalb eines Schubs scheint uns die von PRINEAS und WRIGHT (1978) zu sein, welche in chronischen Demyelinisationsherden bei MS zahlreiche Plasmazellen fanden, die ja bekanntlich IgG produzieren.

In unserem Kollektiv finden wir, daß 73% der MS-Patienten normale bis mäßig erhöhte Werte für Gesamteiweiß und daß 70% der MS-Kranken erhöhte bis hohe Werte für die Gammaglobuline im Liquor aufweisen. dies spiegelt präzise die Ergebnisse der Literatur wider, welche FISHMAN (1980) zusammenfaßt: nur ein Drittel der MS-Patienten hat deutlich erhöhte Gesamteiweißwerte, dagegen 60-80% zeigen signifikant erhöhte Gammaglobuline.

Wir konnten feststellen, daß mit steigendem Gesamteiweiß bei unseren Patienten, die Albumine und das IgG ansteigen, wobei sich nur der Anstieg der Albumine als signifikant erweist. Eben diese positive Korrelation zwischen Gesamteiweiß einerseits und Albumin und IgG andererseits fanden auch EICKHOFF und HEIPERTZ (1977), die außerdem erwähnen, daß Albumin als Indikator einer gestörten BBB in 76,6% aller MS-Fälle im Normalbereich liegt.

Viele Autoren nennen ähnliche Ergebnisse: TOURTELLOTEE (1970), TOURTELLOTE und MA (1978), LINK und TIBBLING (1977) finden in ca. 20% der MS-Kranken eine gestörte BBB.

Bei der Untersuchung der Blut-Hirnschranke fanden wir ebenfalls mittels des Albuminquotienten, daß von unseren sicheren MS-Patienten nur 17% eine gestörte BBB aufweisen, während sie bei den übrigen 83% intakt zu sein scheint.

Neue Untersuchungen aus dem Jahre 1983 von CHRISTENSON, BEHLMER et al (1983) führen den Trend abnehmender Häufigkeit einer gestörten Blut-Hirnschranke fort, indem sie bei nur 9% der MS-Patienten eine leichte Erhöhung der BBB-Permeabilität finden, welche aber auch dann nur zusammen mit erhöhter IgG-Synthese im ZNS auftritt.

Daß wir in unserer Untersuchung im Fall einer gestörten Schrankenfunktion ein Übergewicht der männlichen gegenüber den weiblichen Patienten fanden, und daß bei einer geschädigten Schranke höhere Gesamteiweißwerte vorliegen als bei einer intakten, sollte einerseits relativiert werden durch unsere Beobachtung, daß die männlichen MS-Patienten höhere Liquor-Gesamteiweißwerte aufweisen als die weiblichen, andererseits aber auch Anlaß sein, geschlechtsspezifische Eigentümlichkeiten und Konstellationen genauer zu erforschen.

Unsere Untersuchung auf eine autochthone Produktion von Gammaglobulinen hin zeigt diese bei 72% unserer MS-Kranken auf. Daß die autochthone Produktion von Gammaglobulinen in den ersten Krankheitsjahren größer ist, um dann mit zunehmender Dauer abzunehmen, steht in Einklang mit obigen Bemerkungen zur gestörten Immunität bei der Multiplen Sklerose. Dieser erhebliche Anteil der autochthon produzierten Gammaglobuline und der erhöhte relative Gehalt an Immunglobulin G weisen auf ein immunologisches Geschehen hin, welches noch intensiver Forschungsarbeit und Aufklärung bedarf, umso der Ursache und damit der Therapie und Prognose dieser Erkrankung entgegenzukommen.

7. ZUSAMMENFASSUNG UND SCHLUSS

In der vorliegenden Arbeit wurden Zusammenhänge zwischen biochemischen und klinischen Daten bei Patienten mit Multipler Sklerose untersucht. Unseres besonderes Interesse galt der Fragestellung, ob gewisse Variablen wie Geschlechtsverteilung, Lebens- und Erkrankungsalter, Dauer und Verlauf der Multiplen Sklerose verschiedene Krankheits-typen widerspiegeln, die ihren Ausdruck im Liquorprofil finden.

Es konnte kein typisches Liquorbild für die MS gefunden werden. So dient die Elektrophorese heute in dieser Hinsicht weniger differentialdiagnostischen Zwecken als vielmehr der Forschung nach Pathogenese und Prognose der Multiplen Sklerose.

Insbesondere gilt es, das Phänomen der autochthonen Gamma-globulinenproduktion, welches sich beim Großteil der MS-Patienten findet, zu klären. Vielleicht kann aus unserem Ergebnis, daß die mittlere Erkrankungsdauer im Falle einer vorhandenen autochthonen Produktion bedeutsam kürzer ist als bei nicht vorhandener, ein Hinweis zur Klärung der "immunpathologischen Natur" der Krankheit gewonnen werden.

Weiterhin wurde die Funktion der Blut-Liquorschranke untersucht und ein deutliches Übergewicht einer geschädigten Schranke bei den männlichen Patienten festgestellt; ferner fanden sich weitere Auffälligkeiten - wie in dieser Arbeit bereits detailliert aufgeführt.

Die Resultate lassen uns zu der Schlußfolgerung kommen, daß bei der Multiplen Sklerose das Liquorprofil weniger eine diagnostische Aufgabe hat als daß es vielmehr bisher ungeklärte immunologische Prozesse im ZNS widerspiegelt und so zumindest richtungsweisend in der Pathogenese sein könnte, deren Definition eine vordringliche Aufgabe der zukünftigen Forschung auf diesem Gebiet bleiben muß!

B. BEGRIFFSERLÄUTERUNGEN

BBB	=	blood-brain-barrier
CSF	=	cerebrospinal fluid
L	=	Liquor
S	=	Serum
S.D.	=	standard deviation
GE	=	Gesamteiweiß

9. LITERATURVERZEICHNIS

- (1) ABB L., G. SCHALTENBRAND:
Statistische Untersuchungen zum Problem der
Multiplen Sklerose
Dtsch. Z. Nervenheilk. 174, 199-218 (1956)
- (2) ADAMS J.M., D.T. IMAGAWA:
Measles antibodies in multiple sclerosis
Proc. Soc. exp. Biol. 111, 144-154 (1962)
- (3) AHONEN A., et al.:
Cerebrospinal fluid findings in cervical syndromes
classified by myelography, and in multiple sclerosis
Acta Neurol. Scand. 66, 369-377 (1982)
- (4) AHONEN A., V. MYLLYLÄ, E. HOKKANEN:
Measurement of reference values for certain
proteins in cerebrospinal fluid
Acta Neurol. Scand. 57, 358-365 (1978)
- (5) ARNASON B.G.W.:
Abnormalities of immunocyte function in multiple
sclerosis
Acta Neuropath. (Berl.), Suppl. IX, 7-20 (1983)
- (6) ARNOLD F.:
Liquoruntersuchungen an Gesunden und Multiple-
Sklerose-Kranken
Schweiz. med. Wschr. 96, 1098-1103 (1966)
- (7) BAARK J.-P., O. BERG, L. HEMMINGSEN:
Immunonephelometric determination of proteins in
cerebrospinal fluid in various neurological
disorders
Clin. Chim. Act. 127, 271-277 (1983)
- (8) BERGMANN L., O. GILLAND:
Monosymptomatic gamma globulin elevation in CSF
as an indicator of multiple sclerosis
Acta Neurol. Scand. 44, 228-240 (1968)

- (9) BERGMANN S.:
Proceedings of the 23rd scandinavian congress
of neurology
Acta Neurol. Scand., Suppl. 78, Vol. 62 (1980)
- (10) BIBER A., et al.:
Myelin basic protein in cerebrospinal fluid of
patients with multiple sclerosis and other neu-
rological diseases
J. Neurol. 225, 231-236 (1981)
- (11) BLOOMER L.C., P.F. BRAY:
Relative value of three laboratory methods
in the diagnosis of multiple sclerosis
Clin. Chem. 27/12, 2011-2013 (1981)
- (12) BÜRGISSER P., et al.:
Dosage de la protéine basique de la myéline dans
le liquide céphalo-rachidien au cours d'affections
neurologiques
Schweiz. med. Wschr. 112, 643-647 (1982)
- (13) BURTIN P.:
The proteins of cerebrospinal fluid
aus: Immunelectrophoretic analysis
pp 244-251, Amsterdam (1964)
- (14) CAROSCIO J.T., et al.:
Quantitative CSF IgG measurements in multiple
sclerosis and other neurological diseases
Arch. Neurol. 40, 409-413 (1980)
- (15) CASPARY E.A.:
Humoral factors involved in immune processes in
multiple sclerosis and allergic encephalomyelitis
Brit. med. Bull. 33/1, 50-33 (1977)
- (16) CASTAIGNE P., et al.:
Étude électrophorétique des protéines du liquide
céphalo-rachidien au cours de la sclérose en plaques
Rev. Neurol. 124, 97-105 (1971)

- (17) CASTAIGNE P., et al.:
Symptomatic and prognostic value of electrophoretic
analysis of cerebrospinal fluid proteins in
multiple sclerosis
aus: Progress in multiple sclerosis (ed. Leibowitz)
New York: Academic Press 1972
- (18) CERVOS-NAVARRO J., H. MATIAR:
Zur Frage der intrathekalen Regulation und Genese
der Liquorproteine
Dtsch. Z. Nervenheilk. 179, 614-638 (1959)
- (19) CHRISTENSEN O., J. CLAUSEN, T. FOG:
Relationship between abnormal IgG Index, oligo-
clonal bands, acute phase reactants and some
clinical data in multiple sclerosis
J. Neurol. 218, 237-244 (1978)
- (20) CHRISTENSON R.H., et al.:
Interpretation of cerebrospinal fluid protein
assays in various neurologic diseases
Clin. Chem 29/6, 1028-1030 (1983)
- (21) CLAUSS G., H. EBNER:
Grundlagen der Statistik
Thun und Frankfurt a. Main 1977
- (22) COSGROVE J.B.R., P. AGIUS:
Studies in multiple sclerosis, II
Neurology 16, 197-204 (1966)
- (23) CUTLER R.W.P., DEUEL R.K., C.F. BARLOW:
Albumin exchange between plasma and cerebrospinal
fluid
Arch. Neurol. 17, 261-270 (1967)
- (24) DAVSON H.:
Physiology of the cerebrospinal fluid
Boston, Little Brown and Co., 1967
- (25) DAVSON H.; M.B. SEGAL:
Effect of cerebrospinal fluid on volume of
distribution of extracellular markers
Brain 92, 131-139 (1969)

- (26) DELANK H.W.:
Klinische Erfahrungen mit elektrophoretischen
Liquoreiweißuntersuchungen
Dtsch. Z. Nervenheilk. 176, 429-442 (1956)
- (27) DELANK H.W.:
Die Immunglobuline im Liquor cerebrospinalis und
ihr klinisch-diagnostischer Aussagewert
Nervenarzt 42, 483-490 (1971)
- (28) DELMOTTE P., R. GONSETTE:
Biochemical findings in multiple sclerosis, IV
J. Neurol. 215, 27-37 (1977)
- (29) EBERS G.C.:
A study of CSF idiotypes in multiple sclerosis
Scand. J. Immunol. 16, 151-161 (1982)
- (30) EICKHOFF K., R. HEIPERTZ:
Discrimination of elevated immunoglobulin
concentrations in CSF due to inflammatory reaction
of the central nervous system and blood-brain-
barrier dysfunction
Acta Neurol. Scand. 56, 475-482 (1977)
- (31) EICKHOFF K., et al.:
Protein profile of cerebrospinal fluid in multiple
sclerosis with special reference to the function
of the blood-brain-barrier
J. Neurol. 214, 207-215 (1977)
- (32) FELGENHAUER K.:
Protein size and cerebrospinal fluid composition
Klin. Wschr. 52, 1158-1164 (1974)
- (33) FELGENHAUER K., G. SCHLIEP, N. RAPIC:
Evaluation of blood-CSF-barrier by protein-gradients
and the humoral immune response within the central
nervous system
J. Neurol. Sci. 30, 113-128 (1976)

- (34) FIELD E.J., A. RIDLEY:
Cerebrospinal fluid gamma-globulin in multiple sclerosis. Observations on its nature
Brit. Med. J., 1053-1055 (1960/II)
- (35) FISHMAN R.A.:
Exchange of albumin between plasma and cerebrospinal fluid
Am. J. Physiol. 175, 228-232 (1953)
- (36) FISHMAN R.A.:
Cerebrospinal fluid in the diseases of the nervous system
Philadelphia, London, Toronto (1980)
- (37) FOSTER J.B., D.B. HORN:
Multiple sclerosis and spinal fluid gamma-globulin
Brit. Med. J., 1527-1528 (1962)
- (38) FRASER K.B.:
Multiple sclerosis: A virus disease?
Brit. Med. Bull. 33, 34-38 (1977)
- (39) FREEDMAN D.A., H.H. MERRITT:
The cerebrospinal fluid in multiple sclerosis
Res. Publ. Ass. nerv. ment. Diss. 28, 428-439 (1950)
- (40) FRICK E., L. SCHEID-SEYDEL:
Untersuchungen mit J^{131} -markiertem Albumin über Austauschvorgänge zwischen Plasma und Liquor cerebrospinalis
Klin. Wschr. 36, 66-69 (1958)
- (41) FRICK E.:
Immunophoretische Untersuchungen am Liquor cerebrospinalis
Klin. Wschr. 37, 645-651 (1959)
- (42) FRICK E., L. SCHEID-SEYDEL:
Untersuchungen mit J^{131} -markiertem γ -Globulin zur Frage der Abstammung der Liquoreiweißkörper
Klin. Wschr. 36, 857-863 (1958)

- (43) GANROT K., LAURELL C.B.:
Measurement of IgG and albumin content of cerebrospinal fluid, and its interpretation
Clin Chem. 20, 571-573 (1974)

- (44) HERSHEY L.A., J.L. TROTTER:
The use and abuse of the cerebrospinal fluid IgG profile in the adult: a practical evaluation
Ann. Neurol. 8, 426-424 (1980)

- (45) HOCHWALD G.M., M.C. WALLENSTEIN:
Exchange of gamma-globulin between blood, cerebrospinal fluid and brain in the cat
Exp. Neurol. 19, 115-126 (1967)

- (46) JENSEN K.:
Cerebrospinal fluid proteins in neurological diseases
Acta Neurol. Scand., Suppl. 70, Vol. 58 (1978)

- (47) JOHNSON K.P., B.J. NELSON:
Multiple sclerosis: Diagnostic usefulness of cerebrospinal fluid
Ann. Neurol. 2, 425-431 (1977)

- (48) KABAT E.A., et al.:
A study of crystalline albumin, gamma-globulin and total protein in the cerebrospinal fluid of one hundred cases of multiple sclerosis
Am. J. med. Sci. 219, 55-64 (1950)

- (49) KABAT E.A., D.H. MOORE, H. LANDOW:
An electrophoretic study of the protein components in cerebrospinal fluid and their relationship to serum protein
J. clin. Invest. 21, 571-577 (1942)

- (50) KEIR G., R.W.H. WALKER, E.J. THOMPSON:
Oligoclonal immunoglobulin M in cerebrospinal fluid from multiple sclerosis patients
J. Neurol. Sci. 57, 281-285 (1982)

- (51) KJELLIN K.G., O. VESTERBERG:
Isoelectric focusing of CSF proteins
in neurological diseases
J. Neurol. Sci. 23, 199-213 (1976)
- (52) KURTZKE J.F.:
Clinical manifestations of multiple sclerosis
aus: Handbook of clinical neurology, Vol.9,
pp 161-216, Amsterdam - New York (1970)
- (53) LAMOUREUX G., et al.:
Cerebrospinal fluid proteins in multiple sclerosis
Neurology 25, 537-546 (1975)
- (54) LATERRE E.C., A. CALLEWAERT, J.F. HEREMANS:
Electrophoretic morphology of γ -globulins in
cerebrospinal fluid of multiple sclerosis and
other diseases of the nervous system
Neurology 20, 282-290 (1970)
- (55) LAURENZI, H. LINK:
Comparison of agarose gel electrophoresis and
isoelectric focusing in the demonstration of
oligoclonal bands in CSF and serum
Acta Neurol. Scand. 58, 148-156 (1978)
- (56) LINK H.:
Comparison of electrophoresis on agar gel and
agarose gel in the evaluation of gamma- globulin
abnormalities in the cerebrospinal fluid and serum
in multiple sclerosis
Clin. Chim Acta 46, 383-389 (1973)
- (57) LINK H., O. ZETTERVAL, G. BLENNOW:
Individual cerebrospinal fluid proteins in the
evaluation of increased CSF total protein
Z. Neurol. 203, 119-132 (1972)
- (58) LINK H., R. MÜLLER:
Immunoglobulins in multiple sclerosis and infections
of the nervous system
Arch. Neurol. 25, 326-344 (1971)

- (59) LIPPINCOTT S.W.:
Transfer rates of gamma-globulin between cerebrospinal fluid and blood plasma (Results obtained on a series of multiple sclerosis patients)
J.nuc. Med. 6, 632-644 (1965)
- (60) LO R., T.E. FEASBY:
Multiple sclerosis and autoimmune diseases
Neurology 32, 97-98 (1983)
- (61) LOWENTHAL A.:
The problem of cerebrospinal fluid
aus: MS: A critical conspection
MTP press Lancaster (1977)
- (62) LOWENTHAL A., M.v. SANDE, D. KARCHER
The differential diagnosis of neurological diseases
by fractionating electrophoretically the CSF -
γ-Globulins
J. Neurochem. 6, 51-56 (1960)
- (63) LUMSDEN E.C.:
The proteins of cerebrospinal fluid in multiple sclerosis
aus: McAlpine: Multiple Sclerosis (1965)
- (64) MAURICE P., W.W. TOURTELLOTTE:
In situ central nervous system IgG synthesis,
cerebrospinal fluid oligoclonal IgG, and blood-brain barrier in multiple sclerosis and other diseases of the nervous system
Neurology 27, 372 (1977)
- (65) MCALPINE, et al.:
Multiple Sclerosis: A reappraisal
Livingstone, Edinburgh (1972)
- (66) MCDONALD W.I.:
MS: The present position
Acta Neurol. Scand. 68, 65-78 (1983)

- (67) MCDONALD W.I., A.M. HALLIDAY:
Diagnosis and clinical classification of
multiple sclerosis
Brit. Med. Bull., 4-8 (1977/1)
- (68) MILLER J.R., A.M. BURKE, C.T. BEVER:
Occurrence of oligoclonal bands in multiple
sclerosis and other CNS diseases
Ann. Neurol. 13, 53-58 (1983)
- (69) MÜLLER R.:
The correlation between the state of cerebrospinal
fluid and the clinical picture of disseminated
sclerosis
Acta med. Scand. 139, 153-163 (1951)
- (70) MUSSINI J.M.:
Immunologie de la sclérose en plaques
Sem. Hop. Paris 58, 2676-2679 (1982)
- (71) MCMENEMEY W.H.:
Immunity mechanism in neurological disease
Proc. Royl. Soc. Med. 54, 127-136 (1961)
- (72) NORDAL H.J., B. VANDVIK, E. NORRBY:
Demonstration of electrophoretically restricted
virus-specific antibodies to serum and cerebrospinal
fluid by imprint electroimmunofixation
Scand J. Immunol. 7, 381-388 (1978)
- (73) OLSSON J.E., H. LINK:
Immunoglobulin abnormalities in multiple sclerosis
Arch. Neurol. 28, 392-399 (1973)
- (74) OLSSON J.E., H. LINK, R. MÜLLER:
Immunoglobulin abnormalities in multiple sclerosis
J. Neurol. Sci. 27, 233-245 (1976)
- (75) OLSSON J.E., B. PETERSSON:
A comparison between agar gel electrophoresis and
CSF serum quotients of IgG and Albumin in neuro-
logical disorders
Acta Neurol. Scand. 53, 308-322 (1976)

- (76) POLONI M., et al.:
Intrathekal IgG synthesis in multiple sclerosis
and other neurological diseases: A comparative
evaluation by IgG-Index and isoelectric focussing
J. Neurol. 221, 245-255 (1979)
- (77) POSER C. M., et al.:
New diagnostic criteria for multiple sclerosis.
Guidelines for research protocols
Ann. Neurol. 13, 227-231 (1983)
- (78) POSER S., H. HAUPTVOGEL:
Clinical data from 418 MS patients in relation to
the diagnosis. First experiences with an optical
mark reader documentation system
Acta Neurol. Scand. 49, 473-479 (1973)
- (79) POSER S., G. RITTER:
Multiple Sklerose in Forschung, Klinik und Praxis
Stuttgart - New York (1980)
- (80) POSKANZER D.C., K. SCHAPIRA, H. MILLER:
Epidemiology of multiple sclerosis in the counties
of Northumberland and Durham
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 26, 368 (1954)
- (81) PRINEAS J.W., R.G. WRIGHT:
Macrophages and plasmacells in the perivascular
compartment in multiple sclerosis
Lab. Invest. 38, 409-421 (1978)
- (82) REIBER H.:
Eine aktuelle Darstellung des Liquorproteinprofils
zur Differentialdiagnose von Schrankenstörungen und
entzündlichen Prozessen des Zentralnervensystems
Akt. Neurol. 7, 127-134 (1980)
- (83) REIBER H.:
Quantitative Bestimmung der lokal im Zentralnerven-
system synthetisierten Immunglobulin-G-Fraktion im
Liquor
J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 12, 367-369 (1979)

- (84) REIBER H.:
The discrimination between different blood-CSF
barrier dysfunctions and inflammatory reactions
of the CNS by a recent evaluation graph for the
protein profile of cerebrospinal fluid
J. Neurol. 224, 89-99 (1980)
- (85) REIBER H.:
Liquordiagnostik-Grundprogramm
mta-Journal 10, 430-436 (1983)
- (86) REIBER H.:
Evaluation of the IgG synthesis in the central
nervous system
aus: Progress in MS-Research
Berlin - Heidelberg - New York (1980)
- (87) RIEDER H.P., R. WÜTHRICH, J.B. MEYER:
Über Geschlechtsdifferenzen bei Liquorbefunden
bei Multiple-Sklerose-Kranken
Nervenarzt 34, 32 (1963)
- (88) RIEDER H.P., J. FRITSCHI:
Quotienten der Liquorproteinfraktionen und ihre
labordiagnostische Bedeutung
Nervenarzt 51, 704-707 (1980)
- (89) ROCCELLI B., et al.:
Clinical and CSF findings in multiple sclerosis
patients with or without IgG oligoclonal bands at
isoelectric focusing examination of CSF and serum
proteins
Eur. Neurol. 22, 35-42 (1983)
- (90) ROSE A.S., et al.:
Criteria for the clinical diagnosis of
multiple sclerosis
Neurology 22, June 1976
- (91) SCHLIEP G., K. FELGENHAUER:
The γ -Macroglobulin level in cerebrospinal fluid:
A parameter for the condition of the blood-CSF barrier
J. Neurol. 207, 171-181 (1974)
- (92) SCHLIEP G., K. FELGENHAUER:
Serum-CSF protein gradients, the blood-CSF barrier
and the local immune response
J. Neurol. 218, 77-96 (1978)

- (93) SCHLIEP G., N. RAPIC, K. FELGENHAUER:
Quantitation of high-molecular proteins in the
cerebrospinal fluid
Z. klin. Chem. klin. Biochem. 12, 367-369 (1974)
- (94) SCHMIDT C., H. MATIAR:
Das quantitative Verhältnis der Serum- und
Liquorproteine
Dtsch. Z. Nervenheilk. 174, 443-459 (1956)
- (95) SCHMIDT R.M., V. NEUMANN:
CSF-oligoclonal bands in multiple sclerosis
aus: Progress in MS-Research
Berlin - Heidelberg - New York (1980)
- (96) SCHNECK S.A., H.N. CLAMAN:
CSF immunoglobulins in multiple sclerosis and
other neurological diseases
Arch. Neurol. 20, 132-139 (1969)
- (97) SCHINKO H., H. TSCHABITSCHER:
Der γ -Quotient als differentialdiagnostisches
Kriterium zwischen Multipler Sklerose und degene-
rativen Erkrankungen des Nervensystems unter be-
sonderer Berücksichtigung der Krankheitsdauer
Wien. klin. Wschr. 71, 417-422 (1959)
- (98) SCHULLER E., et al.:
Multiple sclerosis: A two phase disease?
Acta Neurol. Scand. 49, 453-460 (1973)
- (99) SCHULLER E., H.J. SAGAR:
Central nervous system IgG synthesis in
multiple sclerosis
Acta Neurol. Scand. 67, 365-371 (1983)
- (100) SCHUMACHER G.A., et al.:
Problems of experimental trials of therapy in
multiple sclerosis: report by the panel on the
evaluation of experimental trials of therapy in
multiple sclerosis
Ann. NY Acad. Sci., 552-568 (1965)

- (101) SCHWICK H.G., H. BRÄUER:
Exempla immunologica
Behringwerke, Med. Information, Frankfurt/M. 1980
- (102) SIMPSON J.F., et al.:
Fluorescent protein tracing in multiple sclerosis
brain tissue
Arch. Neurol. 20, 373-377 (1969)
- (103) SCHULLER E., et al.:
Das Eiweiß-Spektrum des Liquors im Verlauf der
Multiplen Sklerose
Wien Z. Nervenheilk., Suppl.II, 104 (1969)
- (104) STENDAHL-BRODIN L., H. LINK:
Relation between benign course of multiple sclerosis
and low-grade humoral immune response in cerebro-
spinal fluid
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 43, 102-105 (1980)
- (105) STENDAHL-BRODIN L., H. LINK:
Optic neuritis: oligoclonal bands increase the
risk of multiple sclerosis
- (106) TABIRA T., H. WEBSTER, S. WRAY:
Multiple sclerosis cerebrospinal fluid produces
myelin lesions in tadpole optic nerves
New Engl. J. Med. 295, 644-649 (1976)
- (107) TAKEOKA T., et al.:
Impairment of blood-cerebrospinal- fluid barrier
in multiple sclerosis
J. Neurochem., 1102-1108 (1983)
- (108) THOMPSON E.J., et al.:
Oligoclonal immunoglobulins and plasmacells in
spinal fluid of patients with multiple sclerosis
Brit. med. J., 16-17 (1979/1)

- (109) THOMPSON E.J., P. KAUFMANN, P. RUDGE:
Sequential changes of oligoclonal patterns during
the course of multiple sclerosis
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 46, 547-550 (1983)
- (110) TIBBLING G., H. LINK, S. ÖHMAN:
Principles of albumin and IgG analyses
in neurological disorders I-III
Scand. J. clin. Lab. Invest. 37, 385-401 (1977)
- (111) TOURTELLOTTE W.W.:
Multiple sclerosis and cerebrospinal fluid
Med. Clin. N. Am. 47, 1619 (1963)
- (112) TOURTELLOTTE W.W.:
Cerebrospinal fluid in multiple sclerosis
aus: Handbook of clinical neurology, Vol.9
pp 324-382, Amsterdam - New York (1970)
- (113) TOURTELLOTTE W.W.:
On cerebrospinal fluid Immunoglobulin-G (IgG)
Quotients in multiple sclerosis and other diseases
J. Neurol. Sci. 10, 279-304 (1970)
- (114) TOURTELLOTTE W.W., et al.:
Multiple sclerosis: The blood-brain-barrier and
the measurement of the de novo central nervous
system IgG synthesis
Neurology 28(2), 76-83 (1978)
- (115) TOURTELLOTTE W.W., et al.:
Multiple sclerosis: Measurement and validation of
central nervous system IgG synthesis rate
Neurology 30, 240-244 (1980)
- (116) TOURTELLOTTE W.W., J.A. PARKER:
Brain Immunoglobulin and Albumin
Nature 214, 683-686 (1967)
- (117) TOURTELLOTTE W.W., J.A. PARKER:
Multiple sclerosis: Correlation between Immuno-
globulin-G in cerebrospinal fluid and brain
Science 154, 1044-1046 (1966)

- (118) TOURTELLOTTE W.W., A.J. PARKER:
Postmortem evaluation of the blood brain barrier
in multiple sclerosis
J. Neuropath. exp. Neurol. 27, 159-163 (1968)
- (119) WAKSMAN B.H.:
Immunologic models of acute and chronic
inflammation
Acta Neuropath. (Berl.), Suppl.IX, 1-6 (1983)
- (120) WIEME R.J.:
Agar gel electrophoresis
Amsterdam (1965)
- (121) YAHR M.D., S.S. GOLDENSON, E. A. KABAT:
Further studies on the gamma globulin content
of cerebrospinal fluid in multiple sclerosis and
other neurological diseases
Ann. NY Acad. Sci. 58, 613 (1954)

LEBENS LAUF

25.04.1959	Geburt in Köln als Tochter des Dipl.-Ing. Günther Sommer und seiner Frau Ingrid, geb. Krause
1966 - 1968	Besuch der Volksschule in Köln
1968	Umzug nach München
1968 - 1969	Volksschule in Neukeferloh/München
1969 - 1978	Besuch des Edith-Stein-Gymnasiums der Dominikanerinnen, München
Mai 1978	Abitur
1978 - 1979	Praktikum im Krankenhaus Rechts der Isar, München
1979	Beginn des Medizinstudiums an der Ludwig-Maximilians-Universität, München
März 1981	Ärztliche Vorprüfung
März 1982	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
März 1984	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
November 1985	Erhalt der Ärztlichen Aprobation

Danksagung

Ich möchte mich bei Herrn Dr. med. habil. Karl Einhäupl für die Überlassung des Themas und die entgegenkommende Beratung bedanken.

Ferner danke ich Frau Büttner, ohne deren fachkundige Hilfe bei der Auswertung der Statistik eine termingerechte Fertigstellung der Arbeit kaum möglich gewesen wäre.

Danken möchte ich außerdem meinen Eltern für die mir gewährte Unterstützung.

Frau Bull, die für Schreiben und Gestaltung der Arbeit verantwortlich war, danke ich für ihren engagierten Einsatz.

Schließlich möchte ich mich bei Stephan, meinem Mit-Doktoranden, für das gute gemeinsame Zusammenarbeiten bedanken.

